



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

# **Meningite tuberculosa: caracterização de uma coorte de doentes e revisão de terapêuticas futuras**

Joana Tavares Dias Figueiredo Oliveira

### **Orientado por:**

Professora Dr<sup>a</sup>. Emília de Jesus da Encarnação

Valadas

### **Co-Orientado por:**

Dr<sup>a</sup>. Joana Catarina Gouveia Batista

---

**JULHO'2023**

## Resumo

A meningite tuberculosa é a forma mais severa de tuberculose, correspondendo a 1-5% dos casos e apresentando uma mortalidade até 30%. O diagnóstico de meningite tuberculosa é frequentemente atrasado pela reduzida performance ou disponibilidade limitada das técnicas laboratoriais. O tratamento é baseado na terapêutica da tuberculose pulmonar, o que resulta em níveis farmacológicos subótimos no LCR, com impacto clínico ainda pouco claro. O papel de novos regimes está a ser explorado em ensaios clínicos.

O objetivo primário do estudo foi realizar uma caracterização demográfica e clínica dos doentes com meningite tuberculosa internados no Hospital Fernando da Fonseca, bem como uma descrição das técnicas diagnósticas e terapêuticas aplicadas. O objetivo secundário foi avaliar o prognóstico destes doentes.

Este trabalho consistiu num estudo observacional analítico longitudinal retrospectivo e não interventivo, realizado através da revisão dos processos clínicos de adultos diagnosticados com meningite tuberculosa entre 1 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2022. Foram incluídos doentes com confirmação laboratorial por PCR ou cultura do LCR positiva para *Mycobacterium tuberculosis*. Foram diagnosticados 22 doentes com meningite tuberculosa. Destes, 64% eram homens e 50% eram de nacionalidade portuguesa. A mediana de idades foi 53,5 anos. Apenas 14% dos doentes apresentava infeção VIH e 23% imunossupressão. O tempo até ao diagnóstico foi, em média, 6,4 dias. Em 64% dos doentes foi realizado o diagnóstico de tuberculose disseminada.

A taxa de sequelas ligeiras foi de 14%, não tendo havido nenhum doente a permanecer com incapacidade nas atividades de vida diária. A taxa de mortalidade foi cerca de 46%, tendo a hidrocefalia sido a causa de morte mais frequente. A presença de fatores como idade mais avançada, diabetes *mellitus*, hidrocefalia, PCR e/ou cultura positiva e resistência antibiótica inicial associaram-se a pior prognóstico.

Palavras-chave: meningite; tuberculose; terapêutica; prognóstico; complicações.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

## Abstract

Tuberculous meningitis is the most severe form of tuberculosis, accounting for 1-5% of cases and presenting a mortality rate of up to 30%. The diagnosis of tuberculous meningitis is often delayed by poor performance or limited availability of laboratory techniques. Treatment is based on pulmonary tuberculosis therapy, resulting in suboptimal pharmacological levels in the CSF, with a still unclear clinical impact. The role of new regimens is being explored in clinical trials.

The primary objective of the study was to perform a demographic and clinical characterization of patients with tuberculous meningitis admitted to Hospital Fernando da Fonseca, as well as a description of the diagnostic and therapeutic techniques applied. The secondary objective was to assess the prognosis of these patients.

This work consists of a retrospective, non-interventional, longitudinal analytical observational study, carried out through the review of clinical files of adults diagnosed with tuberculous meningitis between 1<sup>st</sup> January 2012 and 31<sup>st</sup> December 2022. Patients with laboratory confirmation by PCR or CSF culture positive for *Mycobacterium tuberculosis* were included. Twenty-two patients were diagnosed with tuberculous meningitis; of these, 64% were male and 50% were of Portuguese nationality. Median age was 53.5 years. Only 14% of the patients had HIV infection and 23% were immunosuppressed. The average time to diagnosis was 6.4 days. A diagnosis of disseminated tuberculosis was made in 64% of the patients.

The rate of mild sequelae was 14%, and no patient remained with disability in the activities of daily living. The mortality rate was around 46%, hydrocephalus being the most frequent cause of death. The presence of factors such as older age, diabetes mellitus, hydrocephalus, positive PCR and/or culture and initial antibiotic resistance were associated with worse prognosis.

Keywords: meningitis; tuberculosis; therapy; prognosis; complications.

The final paper is the sole responsibility of its author, and FMUL is not responsible for the contents presented in it.

## Índice

Resumo .....	2
Abstract .....	4
Índice .....	5
Índice de Figuras.....	7
Índice de Quadros.....	7
Índice de Siglas, Abreviaturas e Acrónimos.....	9
Introdução teórica .....	10
Epidemiologia da tuberculose .....	10
Epidemiologia da meningite tuberculosa .....	10
Fisiopatologia .....	12
Clínica.....	13
Diagnóstico .....	15
Estudo citoquímico e microbiológico do LCR.....	15
Avaliação imagiológica .....	18
Métodos diagnósticos moleculares e de amplificação de ácidos nucleicos.....	19
Scores de diagnóstico.....	22
Tratamento .....	25
Antimicrobiano.....	25
1. Regime intensivo de rifampicina .....	27
2. Escolha do quarto antibiótico.....	28
3. Duração do regime antibiótico.....	30
Terapêuticas adjuvantes .....	30
4. Corticoides.....	30
5. Aspirina .....	31
6. Talidomida .....	32
7. Infiximab .....	33
Tratamento em doentes com TBM e infeção por VIH .....	33
TBM multirresistente .....	34
Prognóstico .....	36
Trabalho de investigação clínica.....	38
Objetivos.....	38

Materiais e métodos.....	38
Resultados.....	40
Discussão.....	51
Conclusão.....	61
Referências bibliográficas.....	62
Anexos .....	77
Anexo 1 - Escala de Rankin Modificada .....	77
Anexo 2 – Identificação dos fatores de risco entre os vários municípios do país com risco mais elevado de tuberculose .....	77

## Índice de Figuras

Figura 1 - Percentagem de doentes com meningite tuberculose diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/2022, por nacionalidade. .	40
Figura 2 - Resultados da realização de PCR e cultura, com amostras de outras localizações, em doentes com meningite tuberculosa e com tuberculose disseminada diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/22. ....	43

## Índice de Quadros

Quadro 1 - Frequência de sintomas e sinais à apresentação de TBM (García-Caballero et al., 2020; Pehlivanoglu et al., 2012; Wen et al., 2019). ....	14
Quadro 2 - Comparação de achados típicos na avaliação do LCR de acordo com a etiologia da meningite (Richie & Josephson, 2015). ....	17
Quadro 3 - Sensibilidade e especificidade das várias técnicas diagnósticas, agrupadas por doentes com e sem infeção por VIH. Adaptado de (Thakur et al., 2018).....	22
Quadro 4 - Score diagnóstico para o auxílio do diagnóstico de TBM definitiva, provável ou possível (Marais et al., 2010).....	24
Quadro 5 - Terapêutica de primeira linha recomendada pela OMS para o tratamento de TBM multissensível (Marx & Chan, 2011; Wilkinson et al., 2017). ....	26
Quadro 6 - Estudo do LCR em doentes com meningite tuberculosa diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/2022. ....	42
Quadro 7 - Distribuição das localizações da tuberculose nos doentes com meningite tuberculosa e com tuberculose disseminada, em doentes diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/22.....	44
Quadro 8 - Duração dos esquemas terapêuticos que se conhecem, entre os doentes com meningite tuberculosa diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/22.....	46
Quadro 9 - Complicações diagnosticadas nos doentes com meningite tuberculosa diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/22. ....	47
Quadro 10 - Descrição das complicações, internamento em UCI e tempo até à morte nos doentes com meningite tuberculosa diagnosticados no Hospital Fernando da	

Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/22, que faleceram no espaço de um ano do diagnóstico. .... 49

Quadro 11 - Descrição das causas de morte dos doentes com meningite tuberculosa diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/22 que faleceram no espaço de um ano do diagnóstico..... 50

## Índice de Siglas, Abreviaturas e Acrónimos

ADA	Adenosina deaminase
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AVC	Acidente vascular cerebral
BHE	Barreira Hematoencefálica
BMRC	<i>British Medical Research Council</i>
CIM	Concentração inibitória mínima
EV	Endovenoso
IFN- $\gamma$	Interferão gama
IGRA	<i>Interferon gamma release assay</i>
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MDR-TB	Tuberculose multirresistente
MGIT	<i>Mycobacterial growth indicator tube</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
RM	Ressonância magnética
SIRI	Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica
SNC	Sistema nervoso central
TAAN	Teste de amplificação de ácidos nucleicos
TARc	Terapêutica antirretroviral combinada
TB	Tuberculose
TBM	Meningite tuberculosa
TC	Tomografia computadorizada
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral - alfa
UCI	Unidade de cuidados intensivos
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

## **Introdução teórica**

### **Epidemiologia da tuberculose**

Cerca de um quarto da população mundial encontra-se infetada por *Mycobacterium tuberculosis*, o que equivale a cerca de dois mil milhões de pessoas. Contudo, apenas 10% dos indivíduos infetados desenvolvem doença ativa durante a sua vida. Esta probabilidade aumenta consideravelmente em doentes com fatores de risco, como a infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), diabetes *mellitus*, desnutrição, etanolismo e tabagismo.

Mundialmente, 9,9 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose (TB) em 2020, concentrando-se a maioria dos casos nas regiões do Sudeste Asiático (43%), África (25%) e Pacífico Oeste (18%). A maior percentagem de casos de TB ocorre em homens adultos, com cerca de 56% dos casos. Cerca de 11% dos casos ocorrem em crianças e 8% em doentes com infeção por VIH.

Em 2020, a tuberculose foi considerada a segunda causa mais frequente de morte por um único agente infeccioso, sendo a primeira a infeção por SARS-CoV-2. Em 2020, devido à pandemia COVID-19, o número de doentes diagnosticados diminuiu em aproximadamente um milhão, conduzindo a uma diminuição da cobertura terapêutica contra a TB de 72% para 59% e a um aumento da mortalidade, sobretudo em países em desenvolvimento (World Health Organization, 2021a).

### **Epidemiologia da meningite tuberculosa**

A meningite tuberculosa (TBM) é uma manifestação extrapulmonar de TB que se caracteriza por uma inflamação subaguda ou crónica das meninges e que decorre da disseminação do bacilo *M. tuberculosis* para o espaço subaracnoideu (Seddon, Tugume, et al., 2019).

À data, o conhecimento sobre a carga global associada à TBM é escasso. Os testes diagnósticos atuais apresentam uma performance e disponibilidade limitada, por isso, uma elevada percentagem de doentes com TBM podem não ser diagnosticados ou ser diagnosticados tardiamente (Seddon, Wilkinson, et al., 2019). Além desta limitação é importante notar que a proporção de doentes com TBM pode variar de forma substancial entre estudos. Estas variações devem-se às diferentes prevalências locais

de TB, à idade e à presença de infecção por VIH da população selecionada e se o estudo é realizado em meio hospitalar ou na comunidade (Seddon, Tugume, et al., 2019).

Pela ausência de dados oficiais, a prevalência de TBM foi objeto de diversas investigações. Um estudo realizado na Alemanha, entre 2002 e 2009, avaliou 46 720 doentes com TB. Desta população 0,9% apresentava TBM. As crianças com menos de cinco anos eram desproporcionalmente afetadas, representando 8% dos casos de TBM, mas apenas 2% dos doentes com TB. Dentro das formas de TB extrapulmonar, a TBM apresentou o maior tempo médio de hospitalização, 36 dias, e a maior taxa de letalidade, 25%, tendo esta sido o dobro nos adultos do que nas crianças com menos de 15 anos (27% *versus* 14%) (Ducombe et al., 2013). Numa meta-análise que incluiu 53 estudos em 28 países, a prevalência de TBM foi estimada em cerca de 5% dos doentes com TB, 14% dos doentes com meningite e 9% dos doentes hospitalizados (Navarro-Flores et al., 2022). Além dos estudos previamente mencionados, outros como García-Caballero et al. (2020) e Phypers et al. (2006), obtiveram resultados semelhantes em relação à prevalência de TBM, estimando-se, assim, que esta se encontre entre 1% e 5% dos doentes com TB. Considerando que, em 2020, surgiram 9,9 milhões de novos casos de TB, calcula-se que por ano surjam entre 99 000 e 495 000 novos casos de TBM. É importante salientar que, pelos fatores anteriormente indicados, estes valores poderão estar consideravelmente subestimados.

Segundo García-Caballero et al. (2020), a epidemiologia da TBM mudou consideravelmente nos países ocidentais ao longo dos últimos 40 anos. O número de novos casos de TB decresceu, enquanto o número de doentes diagnosticados com TBM se manteve constante. Entre 1979 e 1998, o perfil mais comum de um doente com TBM correspondia a um indivíduo do sexo masculino, jovem, com história de uso de drogas endovenosas ou hábitos alcoólicos, com infecção por VIH e que não se encontrava a realizar terapêutica antirretroviral. De 1999 a 2018, este perfil alterou-se para um doente mais idoso, sem infecção por VIH, imunocomprometido por estar a realizar terapêutica biológica ou corticoides. Apesar desta mudança epidemiológica, é importante atentar que a infecção por VIH continua a ser um fator de risco para o desenvolvimento de TB extrapulmonar (Yang et al., 2004), e que a prevalência de TBM se encontra positivamente correlacionada com a prevalência de doentes com infecção por VIH, sobretudo hospitalizados (Navarro-Flores et al., 2022). Atualmente, a TBM

continua a ser a segunda causa mais frequente de meningite em doentes com infecção por VIH, quer estejam a realizar terapêutica antirretroviral ou não (Ellis et al., 2019) (Britz et al., 2016) (Marais et al., 2011).

### **Fisiopatologia**

A transmissão de *M. tuberculosis* ocorre por aerossolização, depositando-se os bacilos inicialmente nos alvéolos. Nesta fase, os bacilos interagem com os macrófagos e levam à ativação do sistema imunitário, com o recrutamento de inúmeras células. Numa fase inicial do processo, prévia à contenção da infecção, a disseminação das micobactérias pode ocorrer por via hematogénica (diretamente por bacteriémia) ou linfática (passagem primária pelos gânglios linfáticos). Esta bacteriémia permite que os bacilos possam disseminar-se para vários órgãos à distância, existindo uma maior predisposição para a deposição em locais bem oxigenados, como o cérebro (referências citadas em: Rock et al., 2008; Wilkinson et al., 2017).

Um balanço complexo entre fatores do sistema imunitário do hospedeiro e fatores de virulência do *M. tuberculosis* determina se a infecção será contida ou se a disseminação do bacilo conduzirá a doença clínica. A presença de infecção no sistema nervoso central (SNC) começa pelo desenvolvimento de focos de bacilos designados “*focos de Rich*”, em várias localizações, como as meninges, o parênquima cerebral ou a medula espinhal. É a localização destes focos e a capacidade de controlar a sua replicação que determinam o tipo de tuberculose que se desenvolve no SNC, podendo esta manifestar-se como TBM, encefalite tuberculosa, tuberculoma intracraniano ou abscesso tuberculoso (referências citadas em: Rock et al., 2008).

Os “*focos de Rich*” podem manter-se estáveis durante meses a anos até romper e conduzir à libertação de bacilos no espaço subaracnoideu, causando um quadro de meningite tuberculosa. Após a libertação dos bacilos, ocorre uma reação inflamatória exuberante mediada por citocinas e forma-se um exsudado inflamatório espesso, composto por neutrófilos, eritrócitos e macrófagos e, mais tardiamente, por linfócitos, predominantemente na base do crânio. Este exsudado pode envolver os vasos sanguíneos do círculo de Willis ou do sistema vertebro-basilar, e levar a vasculite dos vasos afetados, com um aumento do risco de ocorrerem acidentes vasculares cerebrais (AVC) nestas localizações. Além disto, este exsudado pode bloquear a

circulação de líquido cefalorraquidiano (LCR), conduzindo a um quadro de hidrocefalia, e pode comprimir os pares cranianos que atravessam a região. Por último, o contacto direto do exsudado com o parênquima cerebral pode levar a uma reação inflamatória, que condiciona dano ao tecido cerebral subjacente. Num contexto de TBM, podem ainda surgir tuberculomas, pela expansão dos focos que não sofreram rutura e, mais raramente, abscessos. A extensão descendente de TBM pode ainda causar o aparecimento de um quadro de TB espinhal, que se pode manifestar pelo envolvimento da medula, meninges ou raízes nervosas (Dastur et al., 1995; Donald et al., 2005; Rock et al., 2008).

## **Clínica**

A TBM apresenta tipicamente três fases ao longo da sua evolução. A fase prodromal, fase I, é caracterizada pelo aparecimento insidioso de sintomas pouco específicos, como febre, mal-estar, cefaleias e confusão, e dura tipicamente duas a três semanas. Segue-se a fase II ou fase meníngea na qual surgem alterações neurológicas mais pronunciadas, como sinais meníngeos, vômitos, prostração, letargia, sinais piramidais e paresia dos pares cranianos, mais frequente do motor ocular externo, seguido pelo oculomotor comum e facial (Pehlivanoglu et al., 2012). Posteriormente, a doença pode progredir rapidamente para a fase paralítica, fase III, em que o doente se apresenta com um quadro de *delirium*, convulsões, estupor, coma e múltiplos défices neurológicos, como hemiparesia e hemiplegia (referências citadas em: Thakur et al., 2018). A sobrevida sem tratamento é de cinco a oito semanas (Leonard, 2017).

A TBM pode, ainda, manifestar-se de forma atípica, dificultando o diagnóstico. Uma pequena percentagem de doentes não apresenta fase prodromal, nem a progressão subaguda típica, apresentando, em vez disso, uma evolução crónica, com uma síndrome demencial caracterizada por alterações da personalidade, défices de memória e isolamento social. Noutro grupo de doentes, os défices neurológicos focais ou os sintomas de hidrocefalia (como papiledema, diplopia e distúrbios visuais) estão presentes antes do aparecimento dos sinais de meningite (Leonard, 2017).

Os sintomas e sinais presentes à admissão de doentes com TBM e a sua frequência estão descritos no quadro 1.

Quadro 1 - Frequência de sintomas e sinais à apresentação de TBM (García-Caballero et al., 2020; Pehlivanoglu et al., 2012; Wen et al., 2019).

Sinais e sintomas à apresentação	Frequência reportada
Febre	69 – 89%
Rigidez da nuca	72 – 88%
Cefaleias	60 – 86%
Vômitos	59 – 64%
Alteração do estado de consciência	59 – 61%
Anorexia	41 – 59%
Síndrome confusional	49%
Défices neurológicos focais	34%
Suores noturnos	23 – 32%
Alterações da personalidade	26 – 28%
Envolvimento dos pares cranianos	15 – 28%
Perda ponderal	26%
Hemiparesia ou parestesia	15 – 19%
Convulsões	14– 16%

Nas crianças, a TBM ocorre tipicamente nos primeiros três meses após a infecção primária (Wallgren, 1934) e tem uma progressão mais rápida do que nos adultos, apresentando sintomas em horas a semanas (Rock et al., 2008). Além disso, apresenta-se frequentemente em simultâneo com TB miliar (Donald et al., 2005). Nesta faixa etária, as cefaleias são um sintoma pouco comum, enquanto a crise convulsiva é mais frequente do que nos adultos. Nas crianças, as alterações mais frequentes ao exame objetivo são a alteração do estado de consciência, os défices neurológicos focais, a febre, as convulsões e os vômitos (Farinha et al., 2000).

No adulto, a TBM surge mais frequentemente por reativação da doença, associando-se, por isso, a imunodepressão, mais frequentemente a infecção por VIH, ou a realização de terapêutica imunossupressora, como inibidores de fator de necrose tumoral-alfa (TNF-  $\alpha$ ) (Keane et al., 2001; Vinnard & Macgregor, 2009).

Os doentes com infecção por VIH apresentam um risco aumentado de desenvolver tuberculose, e um risco ainda maior de desenvolver TB extrapulmonar e TBM

(Berenguer et al., 1992). Apesar deste risco, a presença de infecção por VIH não parece alterar os sintomas e sinais de TBM (Thwaites, Duc Bang, et al., 2005).

O *British Medical Research Council* (BMRC) estabeleceu um sistema de estadiamento clínico da TBM para determinar a severidade da infecção. Este sistema tem em conta a pontuação na escala de coma de Glasgow e a presença ou não de défices neurológicos focais. No estágio I, os doentes apresentam uma pontuação na escala de coma de Glasgow de 15 e não apresentam défices neurológicos focais. No estágio II, os doentes apresentam ou uma pontuação entre 10 e 14 ou défices neurológicos focais. No estágio III, consideram-se os que se apresentarem com uma pontuação igual ou inferior a 10 na escala de coma de Glasgow, indicando lesão cerebral severa (British Medical Research Council, 1948). Os estádios BMRC correlacionam-se com incapacidade neurológica severa e com a taxa de mortalidade, sendo esta de, aproximadamente, 16%, 30% e 55% no BMRC grau I, II e III, respetivamente (Thwaites et al., 2004); subindo em doentes com infecção por VIH para, aproximadamente, 40%, 60% e 80%, respetivamente (Torok et al., 2011).

O quadro de meningite tuberculosa pode não evoluir de forma linear, mesmo após o início da terapêutica antibacilar, evoluindo de forma paradoxal com o surgimento tardio ou agravamento de lesões cerebrais. Um estudo retrospectivo realizado na Roménia destacou o surgimento de sintomas neurológicos após início de terapêutica antibacilar, nomeadamente coma em cerca de 8% dos doentes e paresia dos pares cranianos em 10% (Miftode et al., 2015). Este fenómeno também ocorre em doentes com infecção por VIH após início da terapêutica antirretroviral (TARc), podendo a TBM surgir ou agravar-se como parte da síndrome inflamatória de reconstituição imunológica após o início da TARc (Jain et al., 2018).

## **Diagnóstico**

### **Estudo citoquímico e microbiológico do LCR**

O diagnóstico precoce e adequado da TBM é crucial para reduzir a morbilidade e mortalidade. Todos os doentes com suspeita de meningite ou encefalite devem realizar uma punção lombar para avaliação da pressão de abertura e estudo do LCR, incluindo determinação da contagem de células e seu diferencial, avaliação da concentração de proteínas e glucose no LCR/sangue, coloração Gram e cultura. Os

resultados demoram no máximo algumas horas e permitem uma percepção inicial de diagnósticos mais e menos prováveis. Contudo, nenhum destes estudos tem uma especificidade muito elevada e devem ser interpretados de acordo com o contexto clínico (Richie & Josephson, 2015).

Na avaliação do LCR, a maioria dos doentes com TBM apresenta pleocitose com predomínio de células mononucleares. Pode estar presente um predomínio de células polimorfonucleares, mais frequentemente na fase inicial da infeção, evoluindo para um predomínio linfocítico nas avaliações subsequentes (Jeren & Beus, 1982). Pode, ainda, haver uma regressão para predomínio neutrófilico quando se inicia a terapêutica antibacilar. Esta passagem de predomínio linfocítico para neutrófilico associa-se a uma deterioração clínica transitória, colocando-se a hipótese de que esta resposta paradoxal seja causada por uma reação híper-inflamatória induzida pela lise dos bacilos, após o início da terapêutica antibacilar (Pehlivanoglu et al., 2012). De facto, num estudo retrospectivo com crianças e adultos, apenas 11% dos doentes exibia um predomínio de células polimorfonucleares (Miftode et al., 2015)

Na avaliação do LCR, o mais frequente é encontrarem-se concentrações elevadas de proteínas e baixas de glucose. Num estudo com 127 doentes sem infeção por VIH, todos apresentavam hiperproteinorráquia, variando entre 0,4 e 17,0 g/L e 63% dos doentes apresentava hipoglicorráquia.

No quadro 2 estão presentes os achados mais típicos no LCR na TBM, e a comparação com os achados presentes noutras etiologias.

Comparando a análise do LCR de adultos e crianças não se encontrou nenhuma diferença na tendência (aumento ou diminuição) dos parâmetros medidos. Contudo, os adultos apresentam tipicamente hiperproteinorráquias com valores mais elevados (Miftode et al., 2015).

Múltiplos estudos compararam a análise do LCR em doentes com e sem infeção por VIH, com o objetivo de procurar diferenças nos parâmetros do LCR avaliados. Os doentes com infeção por VIH podem apresentar diferentes padrões, podendo estas diferenças dificultar o diagnóstico e atrasar o início do tratamento. Os doentes com infeção por VIH podem apresentar parâmetros semelhantes aos doentes sem infeção por VIH, mas também podem apresentar um predomínio polimorfonuclear (Torok et al., 2008), ou uma menor contagem de leucócitos e menor concentração de proteínas

(Thwaites et al., 2002). A presença de uma menor percentagem de neutrófilos e maior de linfócitos associou-se a uma maior taxa de sobrevivência (Torok et al., 2008).

Quadro 2 - Comparação de achados típicos na avaliação do LCR de acordo com a etiologia da meningite (Richie & Josephson, 2015).

<b>Características do LCR</b>	<b>Bacteriana</b>	<b>Viral</b>	<b>Micobactérias</b>	<b>Fungos</b>
Pressão de abertura	Elevada	Normal	Normal ou elevada	Normal ou elevada
Leucócitos	Aumentados	Aumentados	Aumentados	Aumentados
Diferencial	Predomínio polimorfonuclear	Predomínio mononuclear	Predomínio mononuclear	Predomínio mononuclear
Glucose	Normalmente diminuída	Normal	Normalmente diminuída	Normalmente diminuída
Proteínas	Frequentemente aumentada	Normal ou aumentada	Frequentemente aumentada	Frequentemente aumentada

O *gold standard* no diagnóstico de um doente com TBM é a demonstração da presença de bacilos ácido-álcool resistentes na coloração de *Ziehl-Neelsen* no LCR e o isolamento de *M. tuberculosis* em cultura (referências citadas em: Thakur et al., 2018). A sensibilidade da microscopia é baixa, podendo variar entre 10% e 60%, atingindo-se uma maior sensibilidade ao aumentar o volume de LCR (mínimo de 6 mL) e o tempo de observação (durante pelo menos 30 minutos), podendo, contudo, esta técnica não ser executável num contexto laboratorial ocupado como acontece no dia-a-dia. As técnicas de culturas líquidas, como o *mycobacterial growth indicator tube* (MGIT), permitiram aumentar a sensibilidade em relação às culturas em meio sólido, tendo uma sensibilidade entre 30% e 70%. Contudo, o seu período de incubação é de cerca de duas a seis semanas e um resultado negativo não exclui o diagnóstico, sendo sobretudo útil num contexto de confirmação do diagnóstico e para realização do teste de suscetibilidade a antibióticos. É importante ter em conta que este meio de cultura pode não estar disponível em áreas onde a TBM é endémica (referências citadas em: Nhu et al., 2014; Rock et al., 2008; Thakur et al., 2018).

### **Avaliação imagiológica**

Os achados neurorradiológicos mais frequentemente associados à TBM incluem a presença de hidrocefalia, o espessamento e captação de contraste pelas meninges e a presença de enfartes (Dian et al., 2020). Para a avaliação dos doentes com suspeita de TBM pode ser realizado, dependendo da disponibilidade, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), sendo esta última mais sensível e informativa na caracterização do envolvimento do SNC. Além da realização de estudo imagiológico à data de diagnóstico, a repetição deste estudo é de elevada importância para o fornecimento de informação sobre a progressão da doença e a sua resolução (Rohlwink et al., 2016).

A maior parte dos doentes com TBM apresenta alterações radiológicas na avaliação inicial (Ozates et al., 2000). A captação de contraste e espessamento das leptomeninges é considerado o sinal imagiológico mais sensível de TBM, sendo visível em cerca de 81-93% dos doentes (Dian et al., 2020; Raut et al., 2013). Contudo, mesmo este achado não é específico, tendo um diagnóstico diferencial amplo, que inclui meningite por outros microrganismos, doenças inflamatórias (como artrite reumatóide e sarcoidose) e neoplasias primárias e secundárias (Burrill et al., 2007).

A extensão deste exsudado para as cisternas da base ou ao redor do aqueduto de Sylvius pode resultar num bloqueio ao fluxo de LCR, resultando num quadro de hidrocefalia, mais frequentemente comunicante (Davis et al., 2019). Este achado imagiológico esteve presente à admissão em 56-65% dos doentes (Dian et al., 2020; Raut et al., 2013), e é ainda mais frequente em idade pediátrica (Ozates et al., 2000).

O exsudado pode estender-se, ainda, ao longo da base do cérebro, revestindo artérias de grande calibre e os seus vasos perforantes, podendo conduzir a vasculite e a oclusão destes vasos, surgindo fenómenos de isquemia e AVC, mais frequentes na cápsula interna e nos gânglios da base (referências citadas em: Davis et al., 2019). A ocorrência de AVC em doentes com TBM foi observada em cerca de 33-60% dos doentes (Dian et al., 2020; Raut et al., 2013).

Os tuberculomas são lesões arredondadas ou lobuladas; com intensidades diferentes na RM dependendo se a lesão é não caseosa, caseosa com um centro líquido ou sólido; tipicamente captam contraste em anel ou de forma homogénea e apresentam uma parede irregular de espessura variável. Estas lesões podem ser

únicas, múltiplas ou miliares, e podem ser vistas em qualquer localização no parênquima, mas mais frequentemente no lobo parietal e frontal. São lesões que podem coexistir com TBM ou surgir de forma independente (referências citadas em: Burrill et al., 2007). Na avaliação imagiológica inicial de doentes com TBM a presença de tuberculomas foi observada em 39-77% dos doentes, tendo sido mais frequentes os tuberculomas miliares (Dian et al., 2020; Raut et al., 2013).

A presença de múltiplas alterações imagiológicas à admissão associou-se a apresentação mais severa e a alterações mais pronunciadas no LCR (Dian et al., 2020).

Nos primeiros dois meses de tratamento, a maioria dos doentes tinha alterações imagiológicas de novo ou agravadas em relação à avaliação inicial, sendo espessamento leptomeníngeo e os tuberculomas as alterações mais frequentemente detetadas. A maioria destas reações imagiológicas paradoxais ocorreu sem novos sinais clínicos; e o seu surgimento foi independente da administração de terapêutica com corticoesteroides (Dian et al., 2020).

### **Métodos diagnósticos moleculares e de amplificação de ácidos nucleicos**

Dadas as limitações dos métodos diagnósticos convencionais, várias técnicas moleculares, incluindo imunoensaios e *Polymerase Chain Reaction* (PCR), surgiram como técnicas diagnósticas alternativas devido à sua rapidez, sensibilidade e especificidade (Quadro 3) (Takahashi et al., 2012).

A medição dos níveis de adenosina deaminase (ADA) é já utilizada no diagnóstico de TB pleural, pericárdica e peritoneal; no LCR pode ser útil como técnica diagnóstica adjuvante. O doseamento de ADA tem baixa sensibilidade, não conseguindo distinguir entre meningite bacteriana e TBM, pode, contudo, ter um papel auxiliar no diagnóstico. Assim, valores de ADA de 1 a 4U/L corroboram a exclusão do diagnóstico de TBM, valores de 4 a 8 U/L são insuficientes para excluir ou atribuir o diagnóstico e valores > 8 U/L favorecem o diagnóstico de TBM (Tuon et al., 2010).

O doseamento de interferão gama (IFN- $\gamma$ ) mede os níveis de IFN- $\gamma$  libertados pelos linfócitos T, quando ativados pela exposição a antigénios específicos do *M. tuberculosis*. A sensibilidade deste doseamento no sangue e no LCR é de cerca de 78% e 77%, respetivamente, e a especificidade de 61% e 88%. Os dados da meta-análise sugerem que, no diagnóstico de TBM, o seu doseamento no LCR é apenas

moderadamente útil, e no sangue a sua utilidade é limitada. Além disso, são necessárias amostras de maior volume (pelo menos 3-7 mL comparados com < 1mL necessário para os testes de amplificação de ácidos nucleicos e ADA) e os resultados indeterminados são relativamente frequentes, até 15%, sobretudo em doentes com infecção por VIH (Yu et al., 2016). Assim, comparando o doseamento de IFN- $\gamma$  com o de ADA, apesar deste último apresentar uma sensibilidade mais reduzida, a sua execução é mais conveniente, menos dispendiosa e apresenta uma especificidade de 91%, sendo mais útil no diagnóstico diferencial do que o doseamento de IFN- $\gamma$  (Zhou et al., 2015).

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) amplificam o material genético, através de PCR, e procuram sequências de ácidos nucleicos que correspondam a determinados microrganismos, nomeadamente *M. tuberculosis*. A vantagem, em relação a testes que detetam antigénios ou anticorpos, é que nestes últimos é necessário algum tempo até que apareçam em circulação; enquanto o material genético está sempre presente, mesmo que em baixos níveis (World Health Organization, 2021b). Os TAAN comerciais têm uma sensibilidade modesta e variável, sobretudo em doentes com TB extrapulmonar, cerca de 56%, e uma especificidade de 98%. Assim, têm um potencial reduzido na exclusão do diagnóstico e maior utilidade na sua confirmação, devendo ser utilizado complementarmente à avaliação clínica (Pai et al., 2003; Takahashi et al., 2012).

Recentemente, surgiu o *GeneXpert MTB/Rif*, um teste de amplificação de ácidos nucleicos que deteta sequências de ácido desoxirribonucleico (ADN) específicas de *M. tuberculosis* e a presença de genes com mutações que conferem resistência à rifampicina em cerca de duas horas (Mai & Thwaites, 2017). Após o seu surgimento, em 2013, passou rapidamente a ser o método diagnóstico recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), na avaliação inicial de doentes com suspeita de TBM (em preferência à microscopia e cultura convencional) (World Health Organization, 2013). Quando este método surgiu a sua grande vantagem era o tempo reduzido até à obtenção de resultados, já que os métodos tradicionais podem demorar semanas levando a um atraso no diagnóstico com potenciais consequências nefastas na mortalidade (Lawn & Nicol, 2011). Este método apresenta uma sensibilidade de 71,1% e especificidade de 96,9% (Kohli et al., 2021). A sua sensibilidade em amostras negativas na coloração de *Ziehl-Neelsen* e positivas em cultura reduz-se para 60%,

com uma especificidade de 95% (Nhu et al., 2014). As limitações desta técnica são a maior sensibilidade em amostras com microscopia positiva face a amostras com microscopia negativa, mas crescimento em cultura e os seus elevados custos iniciais e de manutenção (Lawn & Nicol, 2011).

O *GeneXpert MTB/Rif Ultra* é um teste de nova geração que permite obter resultados num ainda menor período de tempo e que apresenta um limite para a deteção de bacilos inferior ao *GeneXpert MTB/Rif* (Chakravorty et al., 2017). Este teste apresenta uma sensibilidade de 89,4% e especificidade de 91,2% (Kohli et al., 2021), apresentando uma maior sensibilidade em comparação à geração anterior, sobretudo em doentes com infeção por VIH e em doentes com coloração de *Ziehl-Neelsen* negativa e cultura positiva (Chakravorty et al., 2017).

O *GeneXpert MTB/Rif Ultra* é um teste altamente promissor, devido à sua rapidez e potencial de confirmar mais casos de TBM, mesmo com cargas bacilares menores. Contudo, este teste não tem a capacidade de excluir TBM, devendo ser utilizado em conjunto com avaliação clínica e outras técnicas laboratoriais. Não constitui ainda o teste ideal, que será aquele que permita não só diagnosticar TBM, mas também excluir este diagnóstico com maior grau de certeza, evitando terapêuticas longas com efeitos adversos importantes (Cresswell, Davis, et al., 2021).

Em adultos e crianças com sinais e sintomas suspeitos de TBM, a OMS recomenda a utilização de *GeneXpert MTB/RIF* ou *GeneXpert Ultra* como teste diagnóstico inicial em vez dos métodos convencionais, como a microscopia ou cultura (World Health Organization, 2021b).

O *GeneXpert XDR* é um teste de terceira geração que permite detetar mutações no ADN associadas a resistência à isoniazida, fluoroquinolonas, etionamida e aminoglicosídeos (World Health Organization, 2021b).

Quadro 3 - Sensibilidade e especificidade das várias técnicas diagnósticas, agrupadas por doentes com e sem infeção por VIH. Adaptado de (Thakur et al., 2018)

<b>Doentes sem infeção por VIH</b>		
<b>Teste Diagnóstico</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>Especificidade</b>
<b>Coloração de Ziehl-Neelsen</b> (Thakur et al., 2018)	10-60%	98%
<b>Cultura (MGIT)</b> (Thakur et al., 2018)	30 -70%	99 - 100%
<b>IFN-<math>\gamma</math></b> (Yu et al., 2016)	77%	88%
<b>ADA</b> (Xu et al., 2010)	79%	91%
<b>TAAN</b> (Pai et al., 2003)	56%	98%
<b>Gene Xpert MTB/RIF</b> (Kohli et al., 2021)	71%	96%
<b>Gene Xpert Ultra</b> (Kohli et al., 2021)	89%	91%
<b>Doentes com infeção por VIH</b>		
<b>Teste Diagnóstico</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>Especificidade</b>
<b>Coloração de Ziehl-Neelsen</b> (Torok et al., 2008)	69%	-
<b>ADA</b> (cut-off 6UI/L) (Ghosh et al., 2016)	75%	96,8%
	<b>Sensibilidade</b>	<b>VPN</b>
<b>Cultura (MGIT)</b> (Cresswell et al., 2020)	61,4%	85,2%
<b>Gene Xpert MTB/RIF</b> (Cresswell et al., 2020)	55,6%	85,8%
<b>Gene Xpert Ultra</b> (Ghosh et al., 2016)	76,5%	92,7%

### **Scores de diagnóstico**

Marais *et al.* (2010) propuseram que os doentes com suspeita clínica de TBM fossem alocados em uma de quatro categorias diagnósticas, dependendo dos achados clínicos, laboratoriais e imagiológicos. As categorias propostas incluem TBM definitiva,

provável, possível e não TBM. O resultado dos vários testes realizados à avaliação inicial destes doentes determina a categoria diagnóstica final. Esta classificação foi redigida com objetivo de uniformizar a informação e permitir comparações entre estudos com menos limitações, melhorando a comunicação científica e, em última análise, melhorando a gestão de doentes com TBM.

O diagnóstico definitivo de TBM é considerado se, pelo menos, um dos seguintes critérios é cumprido: 1) sinais e sintomas de meningite (um ou mais dos seguintes: cefaleias, irritabilidade, vômitos, febre, rigidez da nuca, convulsões, défices neurológicos focais, alteração do estado mental ou letargia) e, pelo menos, um dos seguintes: bacilos álcool-ácido resistentes detetados na coloração de *Ziehl-Neelsen* no LCR, cultura com isolamento de *M. tuberculosis* no LCR, ou TAAN do LCR positivo; ou 2) bacilos álcool-ácido resistentes observados no contexto de alterações histológicas consistentes com tuberculose no parênquima ou na medula espinhal, juntamente com sintomas ou sinais sugestivos e alterações no LCR; ou com meningite visível na autópsia (Marais et al., 2010).

O diagnóstico provável ou possível de TBM deve ser determinado com auxílio de um *score* diagnóstico (Quadro 4). Para o diagnóstico provável de TBM deverão estar presentes sinais e sintomas de meningite e um *score* diagnóstico  $\geq 10$  se imagiologia não estiver disponível ou  $\geq 12$  se esta estiver disponível (baseado em critérios clínicos, alterações do LCR e imagiológicas e exclusão de diagnósticos alternativos) (Marais et al., 2010).

O diagnóstico possível de TBM é realizado na presença de sinais e sintomas de meningite e um *score* diagnóstico de 6-9 pontos, se não estiver disponível avaliação imagiológica, e 6-11 pontos se esta estiver disponível, e a exclusão de diagnósticos alternativos. Pelo menos dois pontos devem provir de critérios imagiológicos ou da avaliação do LCR. A categoria correspondente a não TBM está presente quando um diagnóstico alternativo for estabelecido, sem o diagnóstico definitivo de TBM ou sinais sugestivos da presença de mais que uma doença (Marais et al., 2010).

Quadro 4 - Score diagnóstico para o auxílio do diagnóstico de TBM definitiva, provável ou possível (Marais et al., 2010)

<b>Características</b>	<b>Score diagnóstico</b>
<b><u>Critérios clínicos</u></b>	(Score máximo na categoria de 6)
Sintomas que duram há mais de cinco dias	4
Sintomas sistémicos sugestivos de tuberculose (um ou mais dos seguintes: perda de peso ou má progressão ponderal nas crianças, suores noturnos ou tosse persistente há mais de duas semanas).	2
História recente (no último ano) de contacto próximo com indivíduos com tuberculose pulmonar ou um teste de tuberculina positivo ou <i>interferon gamma release assay</i> (IGRA) positivo nas crianças com menos de 10 anos.	2
Défices neurológicos focais (exceto paralisia de pares cranianos)	1
Paralisia de pares cranianos	1
Alteração do estado de consciência	1
<b><u>Critérios do LCR</u></b>	(Score máximo na categoria de 4)
Aparência clara/translúcida	1
Células: 10 a 500 por $\mu\text{L}$	1
Predomínio linfocítico (> 50%)	1
Concentração de proteína > 1 g/L	1
Rácio glucose no LCR para glucose sérica < 50% ou concentração absoluta de glucose no LCR < 2,2 mmol/L	1
<b><u>Critérios imagiológicos</u></b>	(Score máximo na categoria de 6)
Hidrocefalia	1
Captação de contraste meníngeo basal	2
Tuberculoma	2
Enfarte	1
Hiperdensidade basal pré-contraste	2

<b>Características</b>	<b>Score diagnóstico</b>
<b><u>Evidência de tuberculose noutra localização</u></b>	(Score máximo na categoria de 4)
Radiografia torácica sugestiva de TB ativa (sinais de TB = 2, sinais de TB miliar = 4)	2-4
Evidência em TC/RM/Ecografia de tuberculose fora do SNC	2
Identificação de bacilos álcool-ácido resistentes ou cultura positiva para <i>M. tuberculosis</i> noutra amostra (expetoração, gânglios linfáticos, urina, sangue, lavado gástrico)	4
TAAN positivo numa amostra extra-SNC	4
<b><u>Exclusão de diagnósticos alternativos</u></b>	
Um diagnóstico alternativo deve ser procurado microbiologicamente ( <i>Gram</i> , cultura ou TAAN), serologicamente ou histopatologicamente.	

## **Tratamento**

### **Antimicrobiano**

A evidência existente para orientar o tratamento da TBM é limitada e baseia-se, sobretudo, na experiência existente com a TB pulmonar. As *guidelines* da OMS indicam que o regime de tratamento da TB pulmonar e extrapulmonar deve ser o mesmo em relação às doses e frequência. Contudo, no tratamento da TBM multissensível recomendam uma maior duração, com um regime intensivo de dois meses com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol; e um regime de manutenção de cerca de 10 meses com apenas rifampicina e isoniazida (World Health Organization, 2022a) (Quadro 5). Nas *guidelines* de 2010, a OMS recomendava a substituição do etambutol, adotado na TB pulmonar, pela estreptomicina (World Health Organization, 2010), contudo na prática, esta recomendação não foi amplamente adotada (Cresswell et al., 2019) e as *guidelines* mais recentes não fazem menção a esta substituição. As *guidelines* da *British Infection Society* fornecem indicações semelhantes às da OMS, considerando, a utilização de etambutol e não de estreptomicina. Porém, não são atualizadas desde 2009 (G. Thwaites et al., 2009).

Quadro 5 - Terapêutica de primeira linha recomendada pela OMS para o tratamento de TBM multissensível (Marx & Chan, 2011; Wilkinson et al., 2017).

<b>Antibiótico</b>	<b>Dose diária recomendada pela OMS</b>	<b>Duração recomendada pela OMS</b>	<b>Capacidade de atravessar a BHE</b>	<b>Efeitos adversos</b>
<u>Rifampicina</u>	10 mg/kg, máximo 600 mg	12 meses	5-25%	Hepatotoxicidade, urina alaranjada e interações medicamentosas
<u>Isoniazida</u>	5 mg/kg, máx 300 mg	12 meses	80-95%	Hepatotoxicidade, neuropatia periférica, confusão, convulsões e síndrome <i>lupus-like</i>
<u>Pirazinamida</u>	25 mg/kg	1 <sup>os</sup> 2 meses	90-100%	Hepatotoxicidade, artralgias e gota
<u>Etambutol</u>	15 mg/kg	1 <sup>os</sup> 2 meses	20-30%	Neurite retrobulbar (mais frequentemente associado a alterações da função renal)
<u>Estreptomicina</u> (Já não recomendado)	15 mg/kg	1 <sup>os</sup> 2 meses	10-50%	Monitorizar níveis séricos. Nefrotoxicidade e ototoxicidade

Ao contrário dos antibióticos administrados no contexto da TB pulmonar, os fármacos utilizados no tratamento da TBM têm de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e permanecer no local da infecção em concentrações e durante um período suficiente para eliminar os bacilos (referências citadas em: Cresswell et al., 2019). O paradigma de que a terapêutica com alguns antimicrobianos conduz a uma exposição inadequada com níveis subótimos no LCR é relativamente aceite com múltiplos estudos que o referem (Cresswell, Meya, et al., 2021; Dian et al., 2018), podendo este fator ter um importante papel na mortalidade da TBM. Desta forma, o objetivo da maioria dos ensaios clínicos mais recentes tem sido perceber como otimizar a passagem para o SNC, mas simultaneamente, manter a toxicidade mínima. Contudo, à data, as melhores combinações de doses, frequência e duração dos

regimes ou utilização de novas classes farmacológicas não foi determinada, apesar da sua importância para melhorar os *outcomes* dos doentes com TBM (Seddon, Tugume, et al., 2019).

### **1. Regime intensivo de rifampicina**

A rifampicina é essencial no tratamento da tuberculose, tanto que doentes com bacilos resistentes à rifampicina apresentam uma taxa de mortalidade de cerca de 69% (Heemskerk et al., 2017), bastante superior à taxa de 20-30% presente se não existirem resistências (Bidstrup et al., 2002; Soria et al., 2019). Este fármaco tem a capacidade de eliminar duas subpopulações de *M. tuberculosis*, a que se encontra num estado de metabolismo rápido e a que está num estado latente intermitente, tendo um papel importante a prevenir recorrências (referências citadas em: Charlie et al., 2021).

A rifampicina apresenta uma reduzida capacidade de transpor a barreira hematoencefálica, tendo uma concentração no LCR de menos de 10% da concentração plasmática, o que excede apenas minimamente a concentração inibitória mínima (CIM) de *M. tuberculosis* (Abulfathi et al., 2019; Thwaites, Lan, et al., 2005). Tendo em conta que a sua ação é concentração-dependente (Abulfathi et al., 2019), espera-se que um aumento na dose de rifampicina condicione um aumento na sua concentração plasmática e no LCR, e coloca-se a hipótese que condicione também um aumento da atividade contra *M. tuberculosis* (Cresswell et al., 2019).

O primeiro ensaio clínico que analisou a hipótese de tratar a TBM com um regime de rifampicina em dose elevada foi realizado em 2013 na Indonésia e incluiu 60 doentes. Neste estudo, os doentes recebiam ou um regime com doses elevadas de rifampicina (13 mg/kg endovenoso, ev) (com moxifloxacina 800 mg, 400 mg ou sem moxifloxacina), durante 14 dias, ou um regime *standard* com ou sem moxifloxacina. O regime intensivo conduziu a um aumento da concentração de rifampicina no LCR até três vezes, sem relatos de aumento de efeitos secundários e demonstrou uma redução na mortalidade a seis meses de 50% (Ruslami et al., 2013). Contudo, um estudo com 817 doentes realizado no Vietname, que tinha como objetivo avaliar a mesma hipótese, não demonstrou benefício na sobrevivência em realizar um regime com doses de rifampicina de 15 mg/kg/dia oral e levofloxacina (20 mg/kg/dia) (comparando com a

dose padrão de 10 mg/kg/dia), durante as primeiras oito semanas de tratamento. A exceção foram os doentes com TBM resistente à isoniazida que apresentaram algum benefício na sobrevida. Uma das limitações apontadas para esta ausência de benefício foi de que o aumento da dose foi insuficiente para aumentar o potencial bactericida deste antibiótico (Heemskerk et al., 2016).

Além deste estudo, algumas meta-análises (por exemplo, Charlie et al., 2021; Zhang et al., 2022) referem igualmente esta ausência de benefício, mas incluem na sua investigação doses de rifampicina pouco mais elevadas do que a dose *standard* preconizada pela OMS, e muito díspares entre si. Além disso, incluem estudos que não tinham como objetivo avaliar a mortalidade/eficácia, mas apenas a farmacocinética. Numa meta-análise, realizada em 2020, considerou-se que um aumento da dose de rifampicina de 10 mg/kg/dia para 30 mg/kg/dia poderia aumentar a sobrevida em 50% a seis meses, e que poderia ser atingido um aumento ainda maior da sobrevida com doses de rifampicina até 40 mg/kg (Svensson et al., 2020).

Assim, é necessário responder a estas discrepâncias nos resultados dos vários estudos, realizando mais ensaios clínicos que incluam amostras populacionais maiores e regimes que incluam doses de rifampicina com aumentos significativos, para se conseguirem retirar conclusões com mais segurança em relação à eficácia deste tipo de regime. Atualmente, existem alguns ensaios clínicos a decorrer sobre a eficácia de regimes de altas doses de rifampicina que poderão trazer novas evidências sob esta problemática (NCT04145258, NCT05383742, NCT04021121, ISRCTN15668391).

## **2. Escolha do quarto antibiótico**

O tratamento da TBM consiste, como foi previamente mencionado, num regime intensivo, de dois meses, com quatro antimicrobianos e um regime de manutenção durante 7-10 meses com rifampicina e isoniazida. O regime intensivo inclui rifampicina, isoniazida, pirazinamida e um quarto fármaco, tipicamente o etambutol ou, por vezes, a estreptomicina (World Health Organization, 2022a). Contudo, ambos têm uma reduzida capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, o que é um importante fator a maximizar para garantir uma eficácia adequada e melhores *outcomes* (Ellard et al., 1993). Além disso, apresentam um perfil de efeitos adversos que pode limitar o seu uso em determinados grupos de doentes, pelo risco de

neuropatia ótica sob etambutol (apesar do seu risco poder ser reduzido se a dose administrada não exceder os limites recomendados) e de ototoxicidade e nefrotoxicidade sob estreptomicina (Rizvi et al., 2018).

Neste contexto, outros fármacos começaram a ser considerados como potenciais alternativas, como as fluoroquinolonas e o linezolide.

As fluoroquinolonas têm uma elevada capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, sobretudo a levofloxacina (Thwaites et al., 2011). Contudo, apesar da elevada exposição no LCR, não foram encontrados benefícios, em termos de sobrevida, na realização de esquemas contendo fluoroquinolonas ou na substituição de um dos fármacos do regime intensivo por uma fluoroquinolona. Adicionalmente, e apesar do número de efeitos adversos não ter aumentado nos regimes que incluíam fluoroquinolonas em comparação com o *standard*, verificou-se uma maior prevalência de eventos como perda de visão e convulsões (Rizvi et al., 2018). A exceção a esta ausência de benefício poderão ser os doentes que apresentem TBM resistente à isoniazida (Heemskerk et al., 2016).

O linezolide é um antibiótico da classe das oxazolidinonas que começou por ser estudado para o tratamento de TB pulmonar multirresistente com elevada eficácia, com 81,8% dos doentes com tuberculose multirresistente (MDR-TB) tratados de forma bem-sucedida com regimes que continham linezolide (Sotgiu et al., 2012). Neste contexto, começou-se a investigar a possibilidade de utilizar também este fármaco num quadro de TBM. Num estudo retrospectivo realizado na China, a administração de linezolide 600 mg 2x/dia resultou numa melhoria clínica mais rápida, indicada por uma mais rápida recuperação da consciência (monitorizada pela escala de Glasgow), redução da febre e restabelecimento dos parâmetros do LCR (menor percentagem de leucócitos e maior rácio de glucose no LCR e glucose sérica), demonstrando um potencial benefício terapêutico significativo sobretudo em situações de TBM severa (Sun et al., 2014). Os efeitos adversos associados ao tratamento com linezolide, sendo de destacar a anemia, a neuropatia periférica, a neuropatia ótica e a trombocitopenia, não são, porém, desprezíveis, particularmente com terapêuticas de duração mais prolongada (Sotgiu et al., 2012).

Em doentes com TBM multirresistente, ou seja, que apresentem resistências pelo menos à rifampicina e isoniazida, têm de ser administrados fármacos de segunda linha

e, nestes casos, é preferível que a escolha resida em agentes que tenham uma elevada capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Nestas situações, está já preconizado que tanto as fluoroquinolonas como o linezolid são eficazes e deverão ser utilizados, a não ser que contraindicados (World Health Organization, 2022b).

### **3. Duração do regime antibiótico**

Uma revisão sistemática e meta-análise comparou os efeitos de um regime de menor duração de seis meses com um regime *standard*, no tratamento da TBM. Entre os dois grupos, não houve diferenças significativas no número de mortes, sendo que estas ocorreram até mais frequentemente nos primeiros seis meses do tratamento. As recaídas foram um evento igualmente raro em ambos os regimes (Jullien et al., 2016).

À data, o tratamento *standard* continua a ser o regime de longa duração, entre os nove e os doze meses (World Health Organization, 2010). A sua recomendação mantém-se devido à influência incerta que fatores como a severidade da doença, a capacidade de os fármacos atravessarem a BHE, as resistências a antibióticos que possam não ser detetadas e adesão à terapêutica por parte do doente. Contudo, o regime de longa duração associa-se a algumas desvantagens, podendo conduzir a pior adesão à terapêutica e, desta forma, a maior risco de resistência e recaídas a longo prazo e a maiores encargos económicos (Jullien et al., 2016).

Na população pediátrica, as *guidelines* da OMS de 2022 consideraram que o regime de tratamento da TBM poderia ser reduzido para seis meses, desde que não existisse suspeita ou um elevado risco de TBM multirresistente e que as crianças e adolescentes não tivessem infeção por VIH (World Health Organization, 2022c).

### **Terapêuticas adjuvantes**

#### **4. Corticoides**

Uma revisão sistemática e meta-análise de 2016, avaliou os efeitos da terapêutica adjuvante com corticoides em doentes com TBM, sobretudo em relação aos *outcomes* morte e incapacidade neurológica severa, e concluiu que esta terapêutica reduzia a mortalidade dos doentes com TBM em cerca de 25% até aos dois anos, sendo o benefício superior em doentes com quadros de TBM mais graves. Demonstrou, porém, que a terapêutica com corticoides não alterava ou até podia levar a um ligeiro

aumento da prevalência de incapacidade neurológica. Este *outcome* é menos frequente e de menor gravidade e, por isso, o efeito de redução da mortalidade sobrepõe-se a este potencial aumento do risco, mantendo-se o benefício em realizar esta terapêutica. Nesta meta-análise com 1337 doentes foram apenas incluídos 98 doentes com infeção por VIH, sendo que, por isso, as conclusões previamente referidas não podem ser inferidas para este subgrupo (Prasad et al., 2016).

Assim, desde as *guidelines* de 2017 da OMS, é recomendado que os doentes com TBM iniciem terapêutica adjuvante com dexametasona ou prednisolona, descontinuando-a, posteriormente, ao longo de seis a oito semanas (G. Thwaites et al., 2009; World Health Organization, 2022a). Pensa-se que estes fármacos reduzam a mortalidade através da redução da inflamação, sobretudo no espaço subaracnoideu, da redução do edema cerebral e medular, da pressão intracraniana e da inflamação associada aos vasos. Contudo, podem levar a imunossupressão, suprimindo os sintomas de TBM, promovendo crescimento sem controlo das bactérias e, ao reduzir a inflamação das meninges, podem levar a menor passagem dos fármacos através da barreira hematoencefálica. Podem, ainda, associar-se a outros efeitos adversos, como hiperglicemia, hipertensão, hemorragia digestiva, alterações eletrolíticas e aumento da suscetibilidade a infeções (Prasad et al., 2016).

## **5. Aspirina**

Como mencionado anteriormente, a terapêutica adjuvante com corticoides demonstrou ser eficaz a diminuir a mortalidade a curto-prazo, mas não a reduzir o número de doentes que sobrevivem com incapacidade neurológica (Prasad et al., 2016). Assim, surgiu a necessidade investigar terapêuticas que conseguissem não só melhorar a sobrevivência dos doentes com TBM, mas também diminuir as sequelas associadas à infeção.

O AVC é a forma mais comum de lesão neurológica irreversível nos doentes com TBM (Lammie et al., 2009). Neste contexto, considerou-se a hipótese de que a aspirina pelos seus efeitos anti-inflamatórios e anti-trombóticos poderia diminuir o risco de AVC, diminuindo o risco de sequelas neurológicas.

Um estudo no Vietname avaliou a eficácia e segurança de realizar um regime com aspirina em doentes com TBM e sem infeção por VIH. Com este objetivo, os autores

administraram durante dois meses um regime com aspirina 1000 mg/dia num grupo de doentes, aspirina 81 mg/dia noutro grupo e ao último foi dado placebo. Todos os grupos receberam, ainda, a terapêutica antibiótica *standard* e dexametasona. Ambos os regimes de aspirina demonstraram ser seguros, não tendo sido reportado um aumento no número de efeitos adversos grau 3 ou 4, nomeadamente um aumento do risco hemorrágico, mesmo quando administrados conjuntamente com corticoides. Os resultados demonstraram que a aspirina diminuía o risco de AVC de forma significativa nos doentes com TBM confirmada e, em maior grau, nos doentes a quem foi realizado o regime de aspirina de alta dose (Mai et al., 2018).

Esta terapêutica adjuvante, atualmente, não é recomendada nas várias *guidelines* internacionais, necessitando de mais ensaios clínicos e com amostras maiores para definir o futuro papel que poderá ter no tratamento de doentes com TBM.

## **6. Talidomida**

Na TBM pensa-se, atualmente, que a maioria das sequelas neurológicas, como a hidrocefalia obstrutiva e a vasculite, ocorre por uma resposta inflamatória excessiva mediada por citocinas (Huynh et al., 2022). A talidomida é um fármaco inibidor de TNF- $\alpha$ , tendo sido proposto que a sua adição à terapêutica antibiótica e à dexametasona poderia conduzir a uma redução da morbilidade. Num estudo realizado em população pediátrica, na África do Sul, foram administrados 24 mg/kg/dia de talidomida ou placebo durante um mês, com objetivo de avaliar a eficácia deste fármaco. Devido à ocorrência de um maior número de eventos adversos e mortes no grupo da intervenção, este estudo teve, contudo, de ser interrompido (Schoeman et al., 2004). Alguns autores consideram que existiram vieses de seleção neste estudo, uma vez que o grupo de intervenção apresentava quadros neurológicos mais severos à apresentação do que o grupo controlo (Keddie et al., 2018).

Após este estudo, não foram realizados mais ensaios clínicos sobre a inclusão deste fármaco, mas a publicação de séries de casos renovou o interesse no fármaco (Huynh et al., 2022).

Numa coorte com 38 crianças que desenvolveram complicações severas de tuberculose no SNC (como abscessos, tuberculomas ou aracnoidite optoquiasmática), foi avaliado o potencial benefício da administração de talidomida em doses baixas (3-

5 mg/kg/dia). Verificou-se uma administração segura e aparente benefício nestes doentes, não se sabendo, porém, se este se limita a estas indicações (van Toorn et al., 2021). Numa série de casos descritos no Reino Unido, a talidomida demonstrou uma tendência a reduzir morbidade e a ocorrência de síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI) (Keddie et al., 2018). Desta forma, são necessários novos ensaios clínicos que tragam mais clareza em relação à eficácia e segurança do uso da talidomida em doentes com TBM (Huynh et al., 2022).

## **7. Infliximab**

O infliximab é um antagonista específico do TNF- $\alpha$  que tem sido usado com sucesso como terapêutica de regaste em situações de SIRI, reações paradoxais e vasculopatias, que não respondem à terapêutica habitual (Abo et al., 2020; Molton et al., 2015). Contudo, até ao momento, o seu potencial benefício só foi relatado em séries de casos, sendo necessário avaliar a sua eficácia no tratamento da TBM em ensaios clínicos.

### **Tratamento em doentes com TBM e infeção por VIH**

Nos doentes com infeção por VIH e TBM, o regime de antibióticos é o mesmo que o recomendado em doentes sem infeção por VIH e mantém-se, igualmente, a recomendação de realizar terapêutica adjuvante com corticoides. Porém, existem algumas problemáticas associadas ao tratamento destes doentes, nomeadamente: a escolha dos fármacos antirretrovirais e a sua dose devido a potenciais interações com os antibióticos administrados para o tratamento da TBM; o *timing* de início da terapêutica antirretroviral em doentes TARc-*naive*; e a potencial ocorrência de uma síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (G. Thwaites et al., 2009).

A síndrome inflamatória de reconstituição imunológica ocorre em doentes com infeção por VIH após o início da terapêutica com antirretrovirais e corresponde a uma deterioração clínica paradoxal. Este fenómeno ocorre devido a uma resposta inflamatória exuberante contra o patógeno presente, resultando num agravamento de uma infeção prévia ou num aparecimento de sintomas de novo (Shelburne & Hamill, 2003). Para definir o SIRI associado à TBM pode-se considerar três componentes: (1) diagnóstico de TBM previamente à instituição de TARc; (2) início de manifestações de

SIRI associado a TBM (como, por exemplo, sintomas de novo ou recorrentes de TBM ou agravamento do quadro); e (3) exclusão de outros diagnósticos alternativos (Marais et al., 2013). Um estudo realizado na África do Sul demonstrou que o início da TARc de forma precoce, nas primeiras duas semanas de tratamento para a TBM, resultava num aparecimento de SIRI em quase metade dos doentes, apesar do uso de corticoides concomitantemente. Neste mesmo estudo foram encontrados alguns fatores potencialmente preditores de ocorrência de SIRI-TBM, como a contagem elevada de neutrófilos e de TNF- $\alpha$  e a contagem baixa de IFN- $\gamma$  no LCR e a positividade para *M. tuberculosis* na cultura no momento de diagnóstico de TBM (Marais et al., 2013).

Em doentes com TBM, infecção por VIH e TARc-*naive* deve existir precaução no *timing* de administração de antirretrovirais. Isto porque o seu início imediato associou-se a um aumento significativo de eventos adversos severos (grau 4), sendo o principal a ocorrência de SIRI intracerebral, quando comparados com doentes que iniciaram esta terapêutica apenas após dois meses do início do tratamento para a TBM (Torok et al., 2011). Na TBM é recomendado adiar o início da terapêutica antirretroviral até quatro semanas após o início do tratamento, exceto em casos de TBM e contagens de CD4 < 50  $\mu$ L, nas quais poderá ser considerado o *timing* mais precoce de duas semanas, idêntico aos dos restantes casos de tuberculose não-SNC (Europeans AIDS Clinical Society, 2021).

A presença de infecção por VIH correlaciona-se, ainda, com maior risco de falência terapêutica (Karstaedt, 1998). Além disso, uma maior percentagem de doentes com TBM e infecção por VIH apresentou um isolamento de *M. tuberculosis* resistente a pelo menos um dos fármacos de primeira linha, podendo este ser um dos principais fatores associados à maior mortalidade existente nestes doentes (Thwaites, Duc Bang, et al., 2005).

### **TBM multirresistente**

A TB multirresistente é causada por *M. tuberculosis* resistente a pelo menos isoniazida e rifampicina. A monorresistência corresponde à resistência isolada a um agente de primeira linha. A resistência pode ser primária que corresponde à presença de *M. tuberculosis* resistente num doente sem tratamento prévio, ou secundária,

quando a seleção de estirpes resistentes é o resultado de tratamento prévio incompleto ou inadequado (World Health Organization, 2022b).

Num estudo realizado nos EUA dos 324 casos de TBM analisados cerca de 20% deviam-se a estirpes multirresistentes e cerca de 10% eram estirpes com resistência isolada à isoniazida. A mortalidade dos doentes com estirpes suscetíveis foi de cerca 45%, com resistência isolada à isoniazida de 56% e em multirresistentes de 95% (Vinnard et al., 2016). Algumas das razões para esta elevada taxa de mortalidade é a incapacidade de a resistência ser detetada de forma suficientemente rápida para permitir alterações no regime terapêutico administrado, a forma desconhecida como alguns dos fármacos de segunda linha atravessam a barreira hematoencefálica e a sua eficácia (Wilkinson et al., 2017).

Atualmente o regime adequado para a TBM multirresistente não é conhecido, estabelecendo-se o regime utilizado no tratamento de TB pulmonar multirresistente (Wilkinson et al., 2017).

Os fármacos utilizados no tratamento da TB pulmonar multirresistente dividem-se em três grupos. No grupo A incluem-se as fluoroquinolonas, a bedaquilina e o linezolid. Estes fármacos são considerados os mais eficazes e, por isso, recomenda-se a sua utilização em todos os regimes, a não ser que contraindicados. No grupo B encontra-se a clofazimina e a cicloserina ou terizidona que são recomendados como agentes de segunda linha. No grupo C incluem-se todos os outros fármacos que podem ser utilizados e que não se encontram nos grupos anteriores, como o etambutol, delamanida, pirazinamida, imipenem-cilastatina ou meropenem, amicacina, etionamida ou protionamida e ácido para-aminosalicílico. Num regime de tratamento para TB pulmonar multirresistente de longa duração é recomendado administrar-se os três fármacos do grupo A, bem como um do grupo B, para que desta forma, o tratamento seja iniciado com quatro fármacos de maior eficácia (World Health Organization, 2022b).

O tratamento de TBM multirresistente baseia-se, como já mencionado, no tratamento de longa duração da MDR-TB, devendo durar cerca de 18 meses, mas deve ser também orientado por testes de suscetibilidade a antibióticos e pelo conhecimento dos fármacos que melhor atravessam a barreira hematoencefálica (World Health Organization, 2022b). As fluoroquinolonas têm uma elevada capacidade de atravessar

a barreira hematoencefálica (Thwaites et al., 2011), o que também se verifica no caso da etionamida, cicloserina, linezolide e do imipenem-cilastatina (Donald, 2010; Sun et al., 2014). A isoniazida e pirazinamida em elevadas doses podem ser também uma opção terapêutica se as estirpes forem suscetíveis, uma vez que atingem níveis terapêuticos no LCR. O ácido para-aminosalicílico e o etambutol não podem ser considerados agentes eficazes neste contexto, pela sua reduzida capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (Garg et al., 2018). À data, os dados existentes sobre bedaquilina e delamanida no tratamento de meningite tuberculosa multirresistente são ainda limitados (Shibata et al., 2017; Upton et al., 2022).

### **Prognóstico**

A mortalidade associada à TBM é cerca de duas vezes mais elevada do que noutras formas de TB extrapulmonar, sendo a TBM a forma de infeção por *M. tuberculosis* mais letal (Navarro-Flores et al., 2022). A mortalidade de doentes com TBM é cerca de 10-24%; em doentes com infeção por VIH o risco é três vezes maior, com taxas de mortalidade entre os 48-67% (Stadelman et al., 2020). Nas crianças, a mortalidade associada à TBM está descrita como sendo cerca de 19% (Chiang et al., 2014).

Alguns dos fatores associados a pior prognóstico são: idade avançada (sobretudo se  $\geq 45$  anos), pela presença de comorbilidades e diminuição fisiológica da imunidade; presença de infeção por VIH; institucionalização prolongada; comorbilidades, como diabetes *mellitus* e doença renal crónica; e realização de tratamento anterior para tuberculose (El Sahly et al., 2007; Nguyen et al., 2019; Vinnard et al., 2016). Outros fatores de mau prognóstico, mas associados diretamente à apresentação da doença são: doença avançada e grau BMRC mais elevado, com um risco de morte que aumenta em cerca de seis vezes; presença de tuberculose extracerebral e de critérios diagnósticos de TBM definitiva, porque se associa a carga bacteriana mais elevada; ausência de cefaleias, que pode conduzir a um atraso no diagnóstico; presença de hidrocefalia, associando-se a um aumento da mortalidade em cinco vezes; presença de sinais de enfartes na avaliação imagiológica; e resistência antibiótica inicial (El Sahly et al., 2007; Thao et al., 2018; Vinnard et al., 2016; Wen et al., 2019). Nos doentes com infeção por VIH e TBM o aumento do risco de mortalidade associa-se a contagens de CD4+ diminuídas, alterações na concentração de sódio e baixo peso (Thao et al., 2018).

Uma das causas de morte descritas foi um aumento da pressão intracraniana, podendo esta ser causada por um quadro de hidrocefalia, hiponatremia, hipertermia e hipercapnia. Assim, a abordagem nestes doentes deve incluir correção de alterações nos gases e da oxigenação tecidual, correções eletrolíticas e gestão precisa de fluidos e controlo da temperatura. Um terço das mortes associou-se a complicações sistémicas, como sépsis ou pneumonia (Wen et al., 2019).

As sequelas neurológicas resultantes da TBM incluem frequentemente sequelas após enfartes, como alterações sensitivas ou fraqueza muscular, paralisia dos pares cranianos e convulsões. Um estudo relatou a presença de sequelas neurológicas em 78,5% dos doentes, incluindo alterações cognitivas em 55%, défices motores em 40%, atrofia ótica em 37% e outras paralisias dos pares cranianos em 23%; apesar destas sequelas, 50% dos doentes eram independentes nas atividades de vida diária (Kalita et al., 2007). Em crianças, foram descritas sequelas neurológicas em 54% dos doentes (Chiang et al., 2014).

A maioria das mortes ocorre durante os primeiros três meses, indicando a importância do diagnóstico precoce e início do tratamento de forma atempada na redução da mortalidade. Além disso, mais de 30% dos doentes apresentam sintomas durante mais de duas semanas antes da admissão, demonstrando a necessidade de manter um elevado grau de suspeição para fazer o diagnóstico de TBM (Wen et al., 2019). Um estudo retrospectivo, realizado em Espanha, que avaliou as tendências epidemiológicas da TBM ao longo de 40 anos, demonstrou um aumento do tempo entre o início dos sintomas neurológicos e a realização da punção lombar, de uma média de sete dias para 15 dias, entre o período de 1979-1998 e 1999-2018, respetivamente. O tempo entre o início de sintomas e o início do tratamento também aumentou, de uma média de 11 dias para 18 dias, comparando os mesmos períodos. Este atraso não pode ser atribuído às técnicas diagnósticas, uma vez que, nos últimos anos, têm vindo a ser desenvolvidas técnicas que permitem resultados cada vez mais rápidos. Entre os mesmos períodos a mortalidade também aumentou, ocorrendo sobretudo nas primeiras semanas após o diagnóstico. Considera-se que o mais provável a guiar estes resultados seja a baixa suspeita clínica que atrasa a realização da punção lombar e o início do tratamento empírico. Este atraso traduz-se num aumento da mortalidade e das sequelas neurológicas (García-Caballero et al., 2020).

## Trabalho de investigação clínica

### Objetivos

Este trabalho teve como objetivo primário realizar uma caracterização demográfica e clínica dos doentes com meningite tuberculosa internados no Hospital Fernando da Fonseca, bem como uma descrição das técnicas diagnósticas e terapêuticas aplicadas neste contexto.

O objetivo secundário do estudo foi avaliar o prognóstico destes doentes.

### Materiais e métodos

Este trabalho consistiu num estudo observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo e não interventivo, realizado através da revisão dos processos clínicos de adultos diagnosticados com meningite tuberculosa no Hospital Fernando da Fonseca, entre 1 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2022.

Incluíram-se todos os doentes com diagnóstico definitivo de meningite tuberculosa definida através da presença de sintomas neurológicos, confirmação laboratorial por PCR e/ou cultura do LCR positiva para *M. tuberculosis*. Foram excluídos os doentes com PCR para *M. tuberculosis* no LCR positiva e exame cultural negativo e aos quais não foi decidido iniciar de terapêutica antibacilar pela equipa médica assistente.

Na consulta dos processos clínicos dos doentes foram extraídos os dados referentes à: 1) caracterização demográfica: sexo, idade e naturalidade dos doentes; 2) caracterização clínica: presença de infeção por VIH e, se sim, a contagem de linfócitos CD4+, a contagem viral, se o diagnóstico é inaugural ou o número de anos com infeção por VIH, e, por último, a realização de terapêutica antirretroviral; a presença concomitante de tuberculose pulmonar ou de tuberculose noutras localizações, de outras comorbilidades, nomeadamente, a presença de infeção por vírus da hepatite B (VHB) e/ou vírus da hepatite C (VHC) e imunossupressão secundária não VIH; 3) descrição das técnicas diagnósticas aplicadas, nomeadamente: caracterização do LCR em relação à contagem de células, glicose, proteínas e ADA, os resultados de PCR do LCR ou de outras localizações, coloração de *Ziehl-Neelsen*, cultura do LCR ou de outras

localizações (como hemocultura ou lavado bronco-alveolar) e teste de suscetibilidade a antibióticos; 4) terapêuticas aplicadas, em relação ao esquema, duração e à realização de corticoterapia adjuvante; e 5) *outcomes*: a ocorrência de complicações, a necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos (UCI), a incapacidade quantificada pela escala de *Rankin* à data atual e a ocorrência de reinternamentos.

Posteriormente, foi realizada uma análise estatística descritiva e comparativa, usando uma base de dados criada em IBM SPSS *Statistics* versão 28.0.

## Resultados

Inicialmente, através dos critérios de inclusão, foram incluídos 24 doentes com meningite tuberculosa. Contudo, foram posteriormente excluídos dois doentes, que se consideraram falsos positivos, aos quais foi suspensa a terapêutica antibacilar. Assim, entre 1 de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2022 foram diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca 22 casos de meningite tuberculosa.

Entre os 22 doentes diagnosticados com TBM, oito eram mulheres (36,4%) e catorze eram homens (63,6%). As idades distribuíram-se entre os 22 e os 83 anos, com uma mediana de 53,5 anos. A nacionalidade com mais presença foi a portuguesa com onze doentes (50%), seguindo-se ainda, a guineense com quatro doentes (18,2%) e são-tomense e angolana com dois doentes (9,1%) (Figura 1). Entre os doentes com nacionalidade portuguesa o diagnóstico foi realizado, em média, aos 61,2 anos e entre os doentes com outra nacionalidade que não portuguesa foi, em média, aos 46,4 anos.

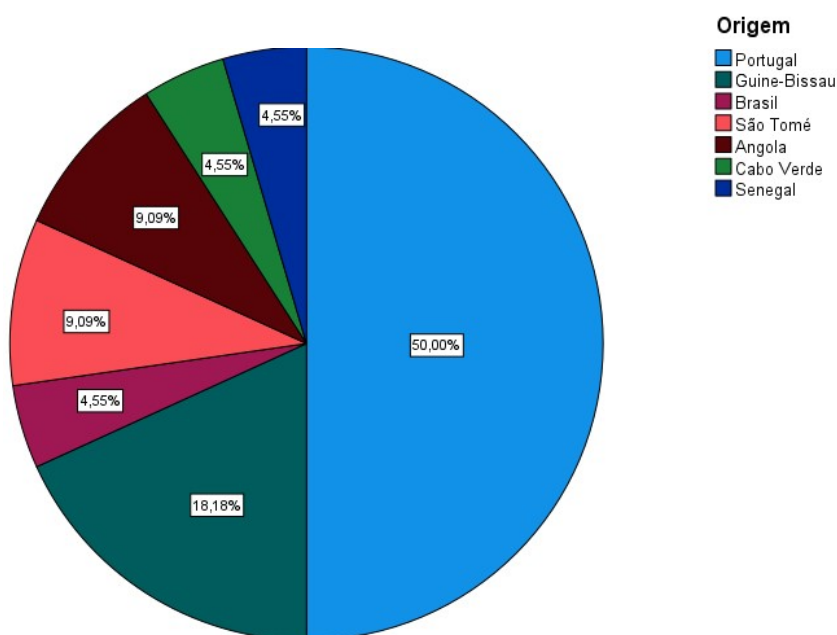


Figura 1 - Percentagem de doentes com meningite tuberculose diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/2022, por nacionalidade.

Dos doentes incluídos, dois tinham infeção por VIH conhecida. Estes doentes apresentavam um diagnóstico prévio de infeção por VIH-1: um com diagnóstico há um ano, encontrando-se sob terapêutica antirretroviral com carga viral negativa e

linfócitos CD4+ 143 células/mm<sup>3</sup>; o segundo doente apresentava o diagnóstico há 11 anos, não se encontrando a realizar terapêutica antirretroviral, tendo carga viral de 209 000 cópias/mL e linfócitos CD4+ 96 células/mm<sup>3</sup>. Dos 20 doentes restantes, todos fizeram teste VIH e apenas um foi positivo para VIH-2, com carga viral de 7 913 cópias/mL e linfócitos CD4+ 85 células/mm<sup>3</sup>.

Na avaliação inicial dos doentes com TBM foram, ainda, realizadas serologias para VHB e VHC. Dos 22 doentes, dois apresentaram serologias positivas para infeção por VHB (9,1%) e outros dois doentes diferentes serologias positivas para infeção por VHC (9,1%). Um dos doentes com infeção por VHB e outro dos doentes com infeção por VHC, apresentavam simultaneamente co-infeção por VIH.

Além da realização das serologias, foi pesquisada a presença de fatores que condicionassem alterações no sistema imunitário, tendo-se encontrado em cinco dos doentes (22,7%) fatores que determinavam algum tipo de imunossupressão (excluindo-se a presença de infeção por VIH): mieloma múltiplo (n=1), cirrose hepática (n=1), gravidez (n=1), etilismo (n=1) e imunodeficiência primária a células T (n=1). Da análise dos doentes diagnosticados com meningite tuberculosa salientam-se, ainda, alguns antecedentes pessoais relevantes, como: diabetes *mellitus* (n=4), hipertensão arterial (n=3), dislipidemia (n=1), fibrilhação auricular (n=1), institucionalização (n=1), utilização de drogas endovenosas (n=1) e antecedentes de tuberculose pulmonar no passado (n=1).

Todos os doentes (n=22) foram submetidos a punção lombar, com o objetivo de realizar, posteriormente, avaliação do LCR em relação à contagem de células e seu predomínio, à avaliação da concentração de proteínas e de glucose (Quadro 6), doseamento do ADA, PCR (a partir do momento em que este teste passou a ser utilizado no diagnóstico de TBM) e cultura.

Num doente apesar de ter realizado punção lombar, demonstrada por posteriormente ter resultados da PCR e cultura do LCR, não tivemos acesso aos dados referentes à avaliação do LCR. Assim, na avaliação do LCR, conhecida em apenas 21 doentes, 90% apresentava pleocitose (n=19), com predomínio mononuclear em 81% dos doentes (n=17), 81% apresentava hipoglicorráquia (n=17) e 95% apresentava hiperproteínorráquia (n=20). Os dois doentes que apresentaram hiperglicorráquia, com valores respetivamente de 208 mg/dL e 89 mg/dL, tinham ambos antecedentes

peçoais de diabetes *mellitus* e o valor da respetiva glicémia no momento de punção lombar não estava disponível. Simultaneamente, foi também realizado o doseamento do ADA no LCR, estando disponível o seu valor em apenas 20 doentes. Entre estes, 65% dos doentes apresentaram valores de ADA > 8U/L (n=13), 25% apresentaram valores entre 4 e 8 U/L (n=5), e 10% apresentaram valores < 4U/L (n=2).

Quadro 6 - Estudo do LCR em doentes com meningite tuberculosa diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/2022.

		Contagem de células (por mm <sup>3</sup> )	Glucose (mg/dL)	Proteínas (mg/dL)	Adenosina deaminase (UI/L)
N	Válido	21	21	21	20
	Omisso	1	1	1	2
Média		266 (1 – 1488)	36,76 (1 -208)	325,57 (34,6-1006)	18,63 (0,5 – 71)
Mediana		225	24,00	253	18,35

A coloração de *Ziehl-Neelsen* a partir do LCR foi realizada em 21 doentes, tendo sido positiva em apenas 9,5% dos doentes com meningite tuberculosa (n=2) e negativa nos restantes, 90,5% (n=19).

A grande maioria dos doentes foi submetida a PCR do LCR como um dos testes diagnósticos (n=16). À data do diagnóstico dos seis doentes que não realizaram PCR, este teste ainda não se encontrava validado para pesquisa de *M. tuberculosis* no LCR, sendo concordante a sua ausência. Nos 16 doentes com meningite tuberculosa em que se realizou PCR do LCR, 75% tiveram resultado positivo (n=12) e 25% resultado negativo (n=4). A cultura do LCR inicial foi realizada em todos os doentes, tendo sido positiva em 86,4% dos doentes (n=19) e negativa em 13,6% (n=3) (incluindo-se neste último resultado, um doente que inicialmente teve uma cultura do LCR negativa, mas ao qual se realizou, posteriormente, uma nova cultura que já foi positiva).

Na grande maioria dos doentes foi realizada pesquisa de *M. tuberculosis* noutras localizações, quando possível guiada pela clínica. Foi realizada PCR com amostras de outras localizações em 77,3% dos doentes com TBM (n=17) e cultura de outras localizações em 90,9% dos doentes com TBM (n=20). Dos 17 doentes a quem a PCR de outras localizações foi realizada, esta foi positiva em 52,9% dos doentes (n=9); e nos 20

a quem a cultura de outras localizações foi realizada, esta foi positiva em 60% dos doentes (n=12). Se considerarmos apenas os doentes aos quais foi diagnosticado, posteriormente, um quadro de tuberculose disseminada, definida como tuberculose em pelo menos mais do que uma localização, a PCR foi positiva em 64,3% destes doentes e não foi realizada em 21,4%; e a cultura foi positiva em 85,7% dos doentes e não foi realizada em 7,1% (Figura 2).

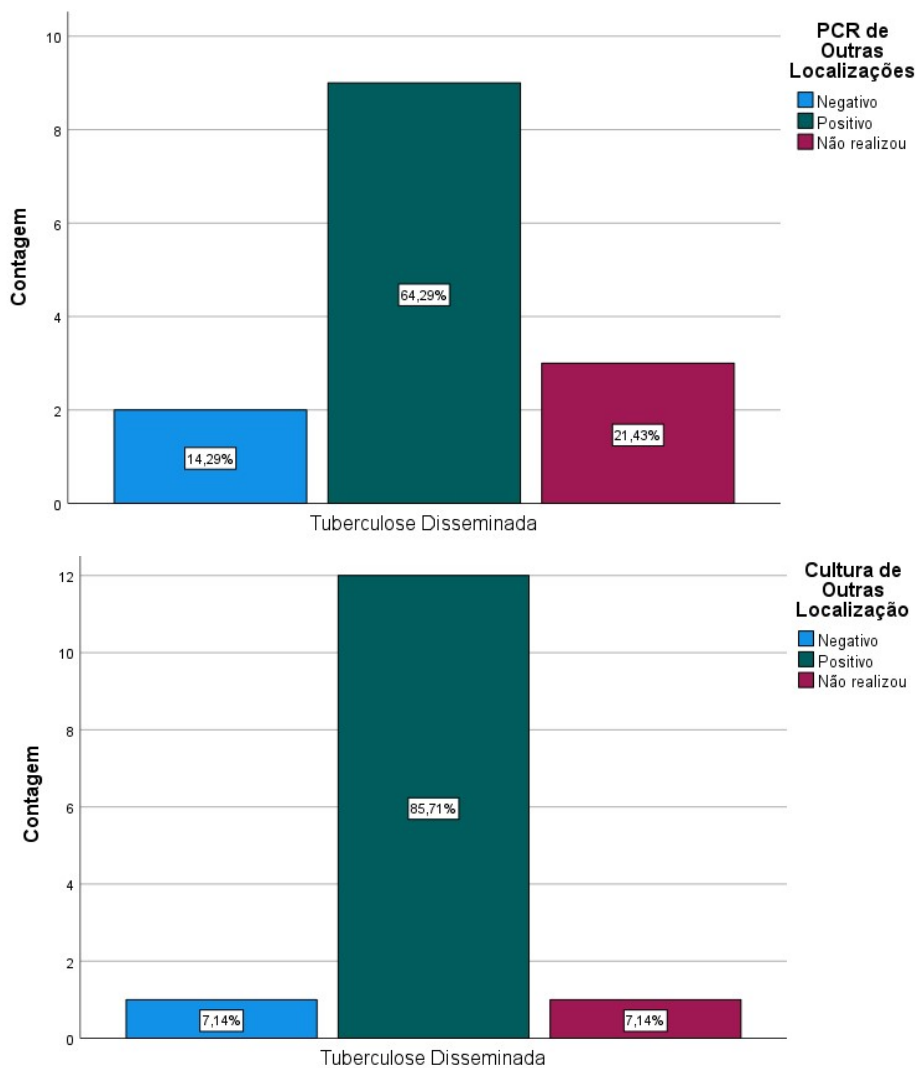


Figura 2 - Resultados da realização de PCR e cultura, com amostras de outras localizações, em doentes com meningite tuberculosa e com tuberculose disseminada diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/22.

Simultaneamente com a cultura, foi realizado um teste de suscetibilidade a antibióticos, sendo que 19 doentes apresentaram bacilos multissensíveis, mas um

doente apresentou bacilos resistentes à estreptomicina, outro doente apresentou bacilos resistentes à isoniazida e, por último, um doente apresentou bacilos multirresistentes (com resistência à rifampicina, isoniazida, etambutol e estreptomicina e sensível à pirazinamida).

Entre os 22 doentes diagnosticados com meningite tuberculosa, 14 apresentavam tuberculose disseminada (63,6%), sendo que destes, seis apresentavam o diagnóstico de tuberculose em duas localizações, cinco apresentavam tuberculose em três localizações e três doentes em quatro localizações. Entre os doentes com tuberculose disseminada, a localização mais frequente foi a pulmonar, presente em 71,4% dos doentes (n=10), seguindo-se a afeção ganglionar com 28,6% dos doentes (n=4) e em 14,3% dos doentes diagnosticou-se espondilodiscite, afeção hepática e genito-urinária (n=2) (Quadro 7).

Quadro 7 - Distribuição das localizações da tuberculose nos doentes com meningite tuberculosa e com tuberculose disseminada, em doentes diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/22.

Localizações da tuberculose	N	Percentagem de casos
Pulmonar	10	71,4%
Ganglionar	4	28,6%
Espondilodiscite	2	14,3%
Génito-urinário	2	14,3%
Hepática	2	14,3%
Articular	1	7,1%
Corioamnionite	1	7,1%
Óssea	1	7,1%
Pleural	1	7,1%
Abcesso do Psoas	1	7,1%

O tempo até ao diagnóstico, definido como o tempo entre a admissão hospitalar e o início da terapêutica antibacilar, foi em média de 6,4 dias (mediana 3 dias). A duração mínima foi de menos de 24 horas, presente em seis doentes; e a duração máxima de 24 dias. O doente que inicialmente teve uma cultura do LCR negativa, mas posteriormente um resultado positivo, tinha começado terapêutica antibacilar, pela

suspeita clínica, contudo devido ao resultado da cultura, suspendeu-a e só a reiniciou após o resultado da segunda cultura, tendo por isso, sido considerado como tempo até ao diagnóstico os 21 dias até ao reinício da terapêutica antibacilar.

Após o diagnóstico, a infeção foi mais frequentemente manejada no Serviço de Infeciologia (n=10), seguindo-se o Serviço de Medicina Interna (n=7), o Serviço de Neurologia (n=2), e com um doente em cada o Serviço de Pneumologia e Ortopedia, não se conhecendo o local num dos doentes.

Todos os doentes com diagnóstico de TBM iniciaram a terapêutica antibacilar preconizada pela OMS, tendo sido iniciado, em todos os casos, um esquema terapêutico com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. O doente com meningite tuberculosa MDR-TB morreu, antes de ter sido possível fazer qualquer reajuste na terapêutica antibacilar inicialmente começada. Adicionalmente, foi iniciada em todos os doentes terapêutica adjuvante com corticoides. Contudo, nos doentes em que o desmame desta terapêutica é conhecido, este foi realizado em períodos bastante variáveis, tendo um doente realizado apenas um dia de prednisolona, enquanto outro realizou 558 dias de terapêutica.

Durante o período do estudo, dos 22 doentes diagnosticados com meningite tuberculosa, 10 viriam a falecer durante o período de um ano após o diagnóstico, encontrando-se, à data do falecimento, todos estes doentes ainda a realizar terapêutica antibacilar, e nove destes a realizar corticoterapia. Assim, nestes doentes não é possível conhecer-se a duração total da terapêutica antibacilar e corticoterapia que iriam realizar. Além destes, durante o estudo, quatro doentes abandonaram o acompanhamento médico enquanto ainda realizavam terapêutica antibacilar e três destes enquanto ainda realizavam corticoterapia. Desta forma, em 14 doentes (10 que faleceram e quatro que abandonaram o seguimento) não se conseguiu determinar a duração completa da terapêutica antibacilar, e em 12 doentes (nove que morreram e três que abandonaram o seguimento) a duração completa da corticoterapia. No quadro 8 apresenta-se a duração dos esquemas terapêuticos, nos doentes em que foi possível apurar-se a sua duração. Entre estes, a terapêutica antibacilar foi realizada em média durante 15,8 meses (mediana de 13 meses), e a corticoterapia foi realizada em média durante 163 dias (mediana de 97,5 dias).

Quadro 8 - Duração dos esquemas terapêuticos que se conhecem, entre os doentes com meningite tuberculosa diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/22.

	Duração de terapêutica antibacilar (em meses)	Duração da corticoterapia (em dias)
Doente 2	Perdeu-se no <i>follow-up</i>	105
Doente 8	9	60
Doente 9	12 (faleceu posteriormente)	42
Doente 10	36	210
Doente 12	13	84
Doente 14	13	90
Doente 15	13	330
Doente 16	Faleceu	1
Doente 18	18 (faleceu posteriormente)	558
Doente 21	12	150
Média	15,8	163
Mediana	13	97,5

Entre os doentes diagnosticados com TBM, 90,9% apresentaram complicações associadas (n=20) (Quadro 9). A complicação mais frequentemente diagnosticada foi hidrocefalia em 36,4% dos doentes (n=8), seguida da presença de tuberculomas em 22,7% dos doentes (n=5), ocorrência de epilepsia de novo em 13,6% dos doentes (n=3). Em 9,1% dos doentes (n=2) diagnosticou-se vasculite do sistema nervoso central, aracnoidite, ventriculite e AVC isquémico, sendo a localização de um deles na artéria cerebral posterior e do outro na artéria cerebral média. O doente que teve como complicação a fratura do fémur teve como diagnóstico inicial tuberculose óssea, tendo o diagnóstico de meningite tuberculosa sido sequencial. Assim, mesmo apesar de 63,6% dos doentes apresentarem tuberculose em mais que uma localização, as complicações mais frequentemente reportadas nos doentes com meningite tuberculosa são localizadas ao SNC ou associadas ao *burden* da doença (por exemplo, choque séptico ou multifatorial). Como resultado de algumas destas complicações, 36,4% dos doentes foram transferidos para a Unidade de Cuidados Intensivos (n=8).

Quadro 9 - Complicações diagnosticadas nos doentes com meningite tuberculosa diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/22.

Complicações	N	Percentagem
Hidrocefalia	8	36,4%
Tuberculomas	5	22,7%
Epilepsia	3	13,6%
Sem complicações conhecidas	2	9,1%
Vasculite do SNC	2	9,1%
Aracnoidite	2	9,1%
Ventriculite	2	9,1%
AVC isquémico	2	9,1%
Síndrome hemofagocítico	1	4,5%
Choque séptico	1	4,5%
Choque multifatorial	1	4,5%
SIRI	1	4,5%
Hiponatremia	1	4,5%
Fratura do fémur	1	4,5%

Entre os 22 doentes, 72,7% tiveram apenas o internamento inicial no qual foi realizado o diagnóstico, não tendo havido necessidade de reinternamento (n=16). Contudo, três doentes tiveram um reinternamento associado a este diagnóstico, um doente teve necessidade de dois reinternamentos, outro doente de três reinternamentos e, por último, um doente teve cinco reinternamentos associados a este diagnóstico.

A taxa de recuperação sem sequelas, definida como um *score* atual na escala de *Rankin* de 0 (Anexo 1), foi cerca de 31,8% (n=7); 13,6% dos doentes apresentaram um *score* atual de 2 na escala de *Rankin*, correspondendo a doentes que após a resolução do quadro agudo permaneceram com uma incapacidade ligeira que não existia previamente, mas autónomos nas atividades de vida diária (n=3). Os restantes doentes, cerca de 54,5% acabaram por falecer desde a data do diagnóstico até à data da colheita dos dados (n=12) (*score* atual na escala de *Rankin* de 6).

Neste estudo, assumiu-se a taxa de mortalidade de meningite tuberculosa como a taxa de mortalidade a um ano, englobando-se desta forma a mortalidade não imediata

associada às complicações deste diagnóstico, tendo esta sido de 45,5% (n=10). Desta forma, dos 12 doentes que faleceram durante o período do estudo dois doentes vieram a falecer por outras causas e após um ano do diagnóstico.

Entre os doentes que morreram no espaço de um ano após o diagnóstico de meningite tuberculosa, a média de dias do diagnóstico à morte foi de 26,1 dias e a mediana de 12 dias, tendo 70% das mortes ocorrido nos primeiros 20 dias após o diagnóstico.

A descrição das intercorrências (complicações e internamentos em UCI) nos doentes que viriam a falecer no espaço de um ano após o diagnóstico e o tempo até à morte encontra-se no Quadro 10. Entre estes doentes, apenas um não apresentou complicações, a hidrocefalia foi a complicação mais frequente, atingindo 50% dos casos. Além disso, entre os doentes que viriam a falecer 60% tiveram necessidade de internamento em UCI.

Entre os 10 doentes que faleceram no intervalo de um ano após o diagnóstico de meningite tuberculosa, 50% faleceram por hidrocefalia (n=5), 30% por choque séptico e/ou multifatorial (n=3), um doente por complicações associadas a infeção por SARS-CoV2 durante o internamento e outro por pneumonia nosocomial (não sendo conhecido a que microrganismo) e hiponatremia (não se conhecendo se hiponatremia ocorreu por complicação do diagnóstico de meningite tuberculosa ou de pneumonia nosocomial) (Quadro 11).

Quadro 10 - Descrição das complicações, internamento em UCI e tempo até à morte nos doentes com meningite tuberculosa diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/22, que faleceram no espaço de um ano do diagnóstico.

	Tempo até à morte (n = dias)	Complicações	Internamento em UCI
Doente 3	60 dias	Sem complicações	Não
Doente 4	38 dias	Hidrocefalia	Não
Doente 5	2 dias	Hidrocefalia	Sim
Doente 6	5 dias	Síndrome Hemafagocítico; Choque séptico	Sim
Doente 7	1 dia	Choque Multifatorial	Sim
Doente 13	3 dias	Hidrocefalia	Sim
Doente 16	20 dias	Hidrocefalia	Sim
Doente 17	108 dias	AVC isquémico; Tuberculomas	Não
Doente 20	9 dias	Hiponatremia	Não
Doente 22	15 dias	Hidrocefalia; Aracnoidite; Epilepsia	Sim
Média	26,1 dias		
Mediana	12 dias		

Quadro 11 - Descrição das causas de morte dos doentes com meningite tuberculosa diagnosticados no Hospital Fernando da Fonseca, entre 01/01/2012 e 31/12/22 que faleceram no espaço de um ano do diagnóstico.

	<b>Causa de Morte</b>
Doente 3	COVID-19
Doente 4	Hidrocefalia
Doente 5	Hidrocefalia
Doente 6	Choque séptico
Doente 7	Choque multifactorial
Doente 13	Hidrocefalia
Doente 16	Hidrocefalia
Doente 17	Choque séptico
Doente 20	Hiponatremia/Pneumonia nosocomial
Doente 22	Hidrocefalia

## Discussão

Neste estudo, apresenta-se a análise dos doentes diagnosticados com meningite tuberculosa entre 1 de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2022. O intervalo temporal do estudo foi limitado a este período, devido à dificuldade em encontrar informação clínica previamente a 2012, pela ausência de registos no mesmo sistema informático. A população diagnosticada com meningite tuberculosa neste período corresponde a apenas 22 doentes. Desta forma, existem claras limitações às possíveis comparações a serem realizadas entre estudos, pela diferença na dimensão da população analisada. Outra limitação importante a ser considerada advém de a tipologia de estudo ser retrospectiva, havendo dessa forma, maior potencial para erros na colheita ou interpretação da informação disponível, dados incompletos ou perda de doentes durante o *follow-up*.

Neste estudo apenas 50% da população analisada era natural de Portugal, enquanto os restantes quase 50% correspondiam a doentes naturais de países da África Subsariana (Guiné-Bissau, São Tomé, Angola, Senegal, Cabo Verde), com a exceção de um doente natural do Brasil. Por um lado, esta diversidade de nacionalidades pode ser explicada pelo facto de o concelho de Amadora, um dos concelhos abrangidos pelo Hospital Fernando da Fonseca, ser o concelho do país com mais imigrantes de países de elevada incidência de tuberculose (Couceiro et al., 2011). De facto, de entre os países de origem dos doentes, dois encontram-se entre os 30 países do mundo com maior número de novos casos de tuberculose, Angola e Brasil (World Health Organization, 2021c). Nos países ocidentais, o estado de imigração é considerado um fator de risco major para tuberculose em geral, mas particularmente para TBM, encontrando-se, geralmente, a população imigrante sobrerrepresentada nos casos de TBM (Bidstrup et al., 2002). Por outro lado, é interessante perceber que apesar da proximidade geográfica, semelhança climática e nos cuidados de saúde, Espanha, provavelmente por apresentar um fluxo migratório distinto, apresentou em estudos semelhantes (García-Caballero et al., 2020; González-García et al., 2017) uma reduzida percentagem de casos de TBM em população imigrante.

A prevalência de doentes com meningite tuberculosa entre 2012 e 2022 no Hospital Fernando da Fonseca poderá ser superior à encontrada no mesmo período noutros hospitais distritais com uma densidade populacional semelhante. Isto porque,

o concelho da Amadora foi considerado um concelho de risco 5 (muito alto risco) para tuberculose, correspondendo ao concelho com maior risco em Portugal, como já previamente mencionado. Para caracterizar o risco os autores deste estudo tiveram em conta, a presença de infeção por VIH, a população residente em condições de habitação não *standard*, habitação sobrepovulada, percentagem de desemprego, de população presidiária e de população imigrante de países com elevada incidência de tuberculose (Couceiro et al., 2011) (Anexo 2). Desta forma, este estudo poderá não ser representativo da realidade noutras regiões do país, e não se poderá equacionar a partir destes dados a realidade nacional.

Nos países ocidentais, o perfil de doentes com maior risco de TBM mudou de doentes jovens, com infeção por VIH, para doentes mais idosos, com fatores a condicionar imunossupressão secundária e outras comorbilidades. Esta mudança deve-se, por um lado, à implementação de terapêutica antirretroviral e de medidas preventivas de infeção em doentes com infeção por VIH; mas também ao aumento do número de doentes a realizar fármacos imunossupressores e terapêuticas biológicas pelo aumento do número de doenças para as quais estes estão indicados, e ao aumento da esperança média de vida (García-Caballero et al., 2020; González-García et al., 2017). Esta mudança no perfil do doente diagnosticado com TBM foi notória neste estudo, uma vez que, apenas 13,6% dos doentes apresentaram infeção por VIH anterior ou diagnosticada à admissão, enquanto 22,7% apresentavam outros fatores que condicionavam algum tipo de imunossupressão que não secundária a infeção por VIH (como por exemplo, mieloma múltiplo, cirrose hepática, gravidez, etilismo e imunodeficiência primária a células T). O etilismo crónico, sobretudo se acima de 40 g/dia ou se ligado ao diagnóstico de uma perturbação de uso do álcool, associou-se a um aumento do risco, em cerca de três vezes, de tuberculose (Lönnroth et al., 2008). A população em estudo apresentava, ainda, outras comorbilidades, nomeadamente, 18,2% dos doentes apresentava diabetes *mellitus*, sendo que a presença desta patologia se associa com um aumento, em cerca de três vezes, do risco de tuberculose (Jeon & Murray, 2008), e um aumento do risco de morte em doentes com tuberculose extrapulmonar (Magee et al., 2016). Um dos doentes encontrava-se institucionalizado, sendo conhecido que a sobrepovulação se associa a um aumento do risco de exposição a tuberculose, por alteração de fatores como a qualidade da ventilação ou a

qualidade do ar dentro das habitações (Canadian Tuberculosis Committee, 2007). Outro doente apresentava como antecedente pessoal utilização de drogas endovenosas, o que se associa a um aumento do risco de tuberculose pela maior probabilidade de realizar comportamentos de risco, nomeadamente, maior risco de detenção prisional, de indigência, abuso de álcool, menor probabilidade de recorrer aos cuidados de saúde e de aderir às terapêuticas instituídas e maior probabilidade de infeção por VIH, VHC ou VHB (referências citadas em: Deiss et al., 2009). Outras comorbilidades presentes na população em estudo foram hipertensão arterial, dislipidemia e fibrilhação auricular.

Durante a marcha diagnóstica, os doentes foram submetidos a punção lombar com posterior avaliação do LCR. Na análise do LCR são considerados valores normais a existência de até cinco células, proteinorráquia entre 15–40 mg/dL e glicorráquia entre 50–80 mg/dL (quando não se encontram disponíveis os dados sobre glicémia à data da punção lombar) (Hrishi & Sethuraman, 2019). Assim, neste estudo, 90% dos doentes apresentaram pleocitose (média de 266 células por mm<sup>3</sup>), 81% com predomínio de células mononucleadas, 95% dos doentes apresentaram hiperproteinorráquia (76,2% dos doentes com valores de proteinorráquia >150 mg/dL e média de 325,57 mg/dL) e 81% hipoglicorráquia (média de glicorráquia de 24 mg/dL), tendo, as alterações encontradas sido concordantes com o esperado aquando do diagnóstico de TBM (Miftode et al., 2015; Soria et al., 2019). Além disto, foi avaliada a concentração de ADA no LCR. Em estudos recentes, tinha sido sugerido que esta poderia ser útil como auxiliar de diagnóstico na TBM, sendo que: valores de 1 a 4 U/L excluiriam o diagnóstico de TBM, valores de 4 a 8 U/L seriam insuficientes para excluir ou atribuir o diagnóstico e valores >8 U/L favoreceriam o diagnóstico de TBM (Tuon et al., 2010). Neste estudo, 65% dos doentes apresentaram valores > 8 U/L, 25% apresentaram valores entre 4 e 8 U/L, e 10% apresentaram valores < 4 U/L. Assim, este teste apresentou uma sensibilidade de 65%, inferior à sensibilidade de 79% descrita previamente noutros estudos (Xu et al., 2010).

No contexto do diagnóstico destes doentes foi, ainda, realizada coloração de *Ziehl-Neelsen*, PCR e cultura a partir do LCR. A coloração de *Ziehl-Neelsen* foi positiva em apenas 9,5% dos doentes com meningite tuberculosa, sendo esta sensibilidade muito inferior aos restantes testes utilizados no diagnóstico de TBM, mas apenas

ligeiramente inferior ao descrito previamente de 10-60% (Thakur et al., 2018). A ampla margem de sensibilidade associada a este teste relaciona-se com a possibilidade de através de alguns procedimentos como aumentar o volume de LCR e o tempo de observação da amostra, se conseguir aumentar a eficácia deste teste, o que poderá não ter sido possível realizar no contexto de um laboratório de um hospital com uma elevada procura, como o Hospital Fernando da Fonseca, e poderá justificar a sensibilidade mais reduzida encontrada neste estudo. A PCR do LCR apresentou uma sensibilidade de 75%, concordante com a sensibilidade de 71% previamente descrita (Kohli et al., 2021) e a cultura uma sensibilidade de 86%, acima do previamente documentado de 30-70% (Thakur et al., 2018). Contudo, é de ressaltar que, apesar da maior sensibilidade associada à utilização da cultura como teste de diagnóstico, esta apresenta um período de incubação de semanas, ao contrário da *GeneXpert MTB/Rif* que permite detetar em poucas horas a presença de bacilos de *M. tuberculosis*, sendo este último teste, por isso, de utilidade superior na abordagem inicial de um doente com suspeita clínica de meningite tuberculosa, indicando adicionalmente a presença de mutações de resistência a rifampicina (Chin, 2014), cuja abordagem recomendada é tratamento como TB-MDR. Simultaneamente à cultura foi realizado o teste de sensibilidade aos antibióticos, sendo que 86,4% dos doentes apresentaram bacilos com sensibilidade a todos os antibióticos de primeira linha, 4,5% apresentaram monorresistência à estreptomicina, 4,5% monorresistência à isoniazida e, por último, 4,5% apresentaram bacilos multirresistentes (com resistência à isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina e sensível à pirazinamida). Este último caso correspondeu a um doente que já tinha realizado terapêutica antibacilar, no contexto de uma tuberculose pulmonar no passado.

O reconhecimento de um quadro de TBM pode ser difícil, uma vez que, podem estar presentes sintomas e sinais mais frequentemente associados a outras meningites bacterianas, como febre, cefaleias, vômitos, alteração do estado de consciência e rigidez da nuca; pode apresentar-se de forma mais insidiosa; pode ser acompanhado de sintomas inespecíficos, como perda ponderal, fraqueza, anorexia; ou mesmo outros sintomas, como alterações comportamentais, convulsões e hipertensão intracraniana, que não se associam com um quadro habitual de meningite bacteriana (referências citadas em: Chesdachai et al., 2020; Sütlaş et al., 2003). Neste estudo, não foram

avaliados os sintomas à admissão, nem a duração dos sintomas previamente ao recurso aos cuidados de saúde, em parte pela dificuldade acrescida na pesquisa destes dados clínicos num estudo retrospectivo. Contudo, a realização desta análise, poderá ter interesse no futuro, uma vez que o tipo de sintomas apresentados pode conduzir a diferentes tempos até ao diagnóstico, além de que a evolução dos sintomas pode relacionar-se com o prognóstico. Num estudo na Dinamarca, a progressão rápida dos sintomas pareceu relacionar-se com um aumento da mortalidade, enquanto uma maior duração dos sintomas pareceu relacionar-se com a ocorrência de um maior número de sequelas neurológicas (Bidstrup et al., 2002).

Em relação ao tempo até à realização do diagnóstico, García-Caballero et al. (2020) compararam o número de dias entre o início de sintomas e a realização da punção lombar, e o tempo entre o início de sintomas e o início da terapêutica antibacilar no período de 1979 a 1998 e de 1999 a 2018, tendo relatado um aumento no número de dias em ambos, como previamente referido. Este aumento acontece apesar do desenvolvimento de novos métodos diagnósticos, com maior sensibilidade e resultados mais rápidos, o que parece refletir a baixa suspeita clínica existente em relação à doença por parte dos profissionais de saúde.

No presente estudo, o tempo até ao diagnóstico, definido como o tempo entre a admissão hospitalar e o início da terapêutica antibacilar, variou entre menos de 24 horas e 24 dias, com uma mediana de 3 dias (média 6,4 dias). E, ao contrário do que poderia ser esperado, não foi visível nenhuma tendência, nem de aumento, nem de diminuição no número de dias até ao diagnóstico ao longo do estudo, o que poderá ter acontecido pelo facto do estudo realizado ter sido mais reduzido do que o realizado por García-Caballero et al., (2020) não permitindo elaborar conclusões. Comparando com outros estudos semelhantes realizados noutros hospitais em países desenvolvidos, o número de dias até ao diagnóstico pareceu ser relativamente concordante com o que seria esperado. Num estudo realizado na Dinamarca, o tempo até ao diagnóstico variou entre 0 e 123 dias (com uma mediana de 5 dias) (Bidstrup et al., 2002), enquanto num estudo realizado na Turquia, a terapêutica foi iniciada entre o 1º e o 3º dia de hospitalização em 76% dos doentes, entre o 4º e o 10º dia em 18% e num único caso ao 33º dia (Pehlivanoglu et al., 2012). Comparativamente, no atual

estudo, 54,5% foram diagnosticados nos primeiros três dias, 22,7% entre o 4º e o 10º dia e os restantes 22,7% desde o 11º e até ao 24º dia.

No mesmo estudo realizado na Dinamarca por Bidstrup et al. (2002), o atraso no diagnóstico, considerado como um tempo de diagnóstico superior a cinco dias, não se correlacionou com um aumento da mortalidade, mas com um aumento de sequelas neurológicas, tendo a totalidade de doentes que apresentaram este tempo de diagnóstico desenvolvido sequelas neurológicas. No atual estudo, tal relação não se verificou, uma vez que, dos nove doentes diagnosticados após o quinto dia de admissão, quatro não apresentaram qualquer tipo de sequela, quatro faleceram (um de uma causa não relacionada com o diagnóstico de meningite tuberculosa) e apenas um apresentou algum grau de sequelas.

A terapêutica antibacilar foi iniciada tendo como base a suspeita clínica, não se tendo aguardado por um diagnóstico microbiológico. Assim, todos os doentes iniciaram um esquema terapêutico com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol e, simultaneamente, terapêutica adjuvante com corticoides. Atualmente, e apesar de alguns estudos sugerirem a possibilidade de realizar o mesmo esquema terapêutico durante apenas seis meses (Jullien et al., 2016), o tratamento recomendado continua a ser um regime de longa duração, entre os nove e os 12 meses (World Health Organization, 2010).

Neste estudo, a terapêutica antibacilar foi realizada em média durante 15,8 meses (mediana 13 meses), variando entre os nove e os 36 meses. Desta forma, todos os doentes cumpriram a duração mínima recomendada pela OMS, mas a maioria dos doentes ultrapassou a duração máxima recomendada de 12 meses. Na maioria dos doentes, a duração foi ultrapassada por apenas um mês, a exceção foram dois doentes com terapêuticas com duração de 18 e 36 meses. Nestes doentes, pode colocar-se a hipótese de que mantiveram alterações nos exames culturais ou PCR durante mais tempo, ou desenvolveram complicações, até porque ambos os doentes tiveram necessidade de ser reinternados no contexto deste diagnóstico, com um e cinco reinternamentos, respectivamente, o que poderá ter exigido o prolongamento do tratamento.

A importância de realizar um tratamento com duração concordante com as recomendações da OMS ou, eventualmente, até mais reduzida, associa-se por um lado

com o aumento dos custos económicos associados a tratamentos mais prolongados, mas também com o risco de perda da adesão terapêutica e aumento das resistências à terapêutica antibacilar. Um regime de seis meses foi associado com uma taxa de cura mais elevada (89,1% vs 73,7%), comparando com um regime mais longo, e com menor perda da adesão terapêutica (1,1% vs 2,3%) (Jullien et al., 2016).

A realização de terapêutica adjuvante com corticoides demonstrou reduzir em 25% o risco de morte entre os dois meses e dois anos após o início do tratamento; não sendo, contudo, eficazes na redução do número de doentes com sequelas neurológicas (Prasad et al., 2016). Assim, a partir das *guidelines* da OMS de 2017, encontra-se indicado que os doentes com meningite tuberculosa devem realizar terapêutica adjuvante com dexametasona ou prednisolona, que deve ser, posteriormente, descontinuada ao longo de seis a oito semanas (World Health Organization, 2022a). Não existem, contudo, indicações claras em relação à duração total desta terapêutica. Numa meta-análise da Cochrane (2016), os vários estudos incluídos realizaram esquemas terapêuticos totais, incluindo o período de desmame, de quatro, seis ou oito semanas (Prasad et al., 2016).

Neste estudo, a terapêutica adjuvante com corticoides foi iniciada em todos os doentes simultaneamente com o início da terapêutica antibacilar. A duração desta terapêutica foi em média de 163 dias (aproximadamente 23 semanas), tendo a duração mínima sido de um dia e a máxima de aproximadamente 80 semanas. Assim, um doente não cumpriu a duração mínima de quatro semanas e realizou terapêutica apenas por um dia, dos restantes, à exceção de um doente que realizou um regime de 40 dias, todos realizaram esta terapêutica durante mais de oito semanas. A ausência de *guidelines* que especifiquem a duração desta terapêutica poderá ser a razão para a grande disparidade de semanas durante o qual esta terapêutica foi realizada ao longo deste estudo.

Posto isto, é importante ter em conta que, existe uma importante limitação à avaliação das complicações e da terapêutica realizada pelos doentes deste estudo, uma vez que existiu uma elevada percentagem de doentes em que, por falecimento durante o período de realização da terapêutica ou por abandono do seguimento, não se conhece a duração dos regimes realizados ou a evolução clínica após transferência

de serviço ou de instituição. Assim, esta variável foi avaliada numa população significativamente mais baixa que a população geral do estudo.

O diagnóstico de tuberculose disseminada é realizado quando são identificados bacilos de *M. tuberculosis* em amostras de dois ou mais órgãos não contíguos (referências citadas em: Jolobe, 2017). Este diagnóstico foi realizado em 63,6% dos doentes do estudo, tendo a sua maioria infeção presente em mais que duas localizações. Entre estes doentes, a localização mais frequente foi a pulmonar em 71% dos doentes, seguindo-se a tuberculose ganglionar em 29% dos doentes, em 14% cada diagnosticou-se espondilodiscite, afeção hepática e genito-urinária e, por último, diagnosticou-se tuberculose articular, corioamnionite, afeção óssea, pleural e um abscesso do psoas cada um em 7% dos doentes. Comparando com um estudo realizado na Turquia, onde apenas 38% dos doentes diagnosticados com meningite tuberculosa apresentaram tuberculose extra-neural; este estudo apresentou uma maior percentagem de doentes com TBM e tuberculose disseminada. Em ambos os casos, a localização extra-neural mais frequente foi a de tuberculose pulmonar (Pehlivanoglu et al., 2012).

A elevada percentagem de doentes com TBM e TB disseminada neste estudo, demonstra a importância, de uma vez confirmado o diagnóstico de meningite tuberculosa, manter uma elevada suspeita clínica para a presença de infeção simultânea noutros locais e, se necessário, realizar exames culturais e/ou PCR com amostras de outras localizações. Neste estudo, entre os doentes a quem foi diagnosticado um quadro de tuberculose disseminada, não foi realizada PCR em 21% destes, e a cultura não foi realizada em 7% destes doentes. Estes dados sugerem que com a realização de testes diagnósticos de forma mais ampla e mais precoce poderá ser possível antecipar complicações ou reduzir o risco associado a estes doentes, sobretudo, tendo em conta, que a sua taxa de mortalidade da TB disseminada é descrita como podendo ser tão elevada como 65%, com sequelas neurológicas em 50% dos doentes que sobrevivem (Hilal et al., 2014). Contrariamente aos valores previamente descritos, neste estudo a taxa de mortalidade dos doentes com TB disseminada e meningite tuberculosa foi de apenas 21,4%, bastante inferior ao esperado, e inferior à taxa de mortalidade da população geral do estudo de 45,5%.

As complicações mais frequentemente diagnosticadas em doentes com meningite tuberculosa envolvem o sistema nervoso central, nomeadamente a presença de hidrocefalia, tuberculomas, vasculite, aracnoidite e AVC isquémicos, o que foi também demonstrado no presente estudo, e mostra a importância da realização de exames imagiológicos nestes doentes e de atentar o surgimento *de novo* ou agravamento de sintomas neurológicos e sinais focais (Pehlivanoglu et al., 2012; Sütlaş et al., 2003).

A taxa de recuperação sem sequelas, com um regresso ao estado pré-doença, definida como um *score* atual na escala de *Rankin* de 0 (Anexo 1) foi cerca de 31,8%. Com um *score* atual de 2 na escala de *Rankin*, correspondendo a doentes que após a resolução do quadro agudo permaneceram com uma incapacidade ligeira, que não existia previamente, mas autónomos nas atividades de vida diária, tivemos 13,6% dos doentes. Os restantes doentes apresentaram um *score* atual na escala de *Rankin* de 6, ou seja, acabaram por falecer desde a data do diagnóstico até à data da colheita dos dados, o que corresponde a cerca de 54,5% dos doentes, incluindo-se nesta categoria os doentes que morreram independentemente de a causa de morte estar diretamente associada com o diagnóstico de meningite tuberculosa ou não. Num estudo realizado na Turquia, a percentagem de doentes com recuperação sem sequelas foi ligeiramente superior, com cerca de 40,9%. Contudo, comparando com o mesmo estudo, os doentes apresentaram mais sequelas neurológicas com 14,7% dos doentes a apresentarem uma recuperação parcial e 16,3% dos doentes a apresentarem uma recuperação pobre com incapacidade moderada a severa (Sütlaş et al., 2003).

A taxa de mortalidade da TBM foi cerca de 46%, tendo 70% das mortes ocorrido nos primeiros 20 dias após o diagnóstico. A taxa de mortalidade neste estudo foi bastante superior aos cerca de 20-28% previamente descritos noutros estudos semelhantes realizados em países desenvolvidos (Bidstrup et al., 2002; Nguyen et al., 2019; Sütlaş et al., 2003).

Os doentes que acabaram por falecer apresentavam um espetro de idades ligeiramente mais avançado, com uma mediana de 55 anos, comparativamente com a mediana de 53,5 anos na população geral. Em relação aos antecedentes pessoais, 30% destes doentes apresentava diabetes *mellitus* (versus 18,2% na população em geral). Entre estes doentes, todos apresentaram culturas do LCR positivas e todos os que à data do diagnóstico tinham disponível a PCR do LCR também obtiveram resultados

positivos. A média de dias até à realização do diagnóstico foi de 5,5 dias (*versus* média de 6,4 dias na população em geral). A maior sensibilidade dos testes diagnósticos nesta subpopulação, bem como o menor número de dias até ao diagnóstico podem associar-se com a presença de maior carga bacteriana, que culmina também em sintomas que evoluem mais rapidamente e de forma mais notória, permitindo um diagnóstico mais precoce.

Ao contrário do que seria de esperar nestes doentes, apenas 30% apresentava tuberculose disseminada e nenhum destes doentes apresentava infeção por VIH.

Durante a evolução da doença, nove dos dez doentes que viriam a falecer apresentaram complicações, o que é sobreponível com a taxa de complicações nos restantes doentes com meningite tuberculosa e *outcomes* positivos. Contudo, complicações como a hidrocefalia apresentaram-se com uma incidência superior, atingindo 50% destes doentes (*versus* 36,4% dos doentes da população em geral e 25% dos doentes que sobreviveram). Além disso, comparativamente com os restantes doentes em que apenas 36,4% tiveram necessidade de internamento em UCI, nos doentes que viriam a falecer 60% foram transferidos para UCI.

As causas de morte destes doentes foram mais frequentemente associadas com complicações da meningite tuberculosa, tendo 50% dos doentes falecido por hidrocefalia e 30% por choque séptico e/ou multifatorial. Contudo, nos restantes doentes, as causas de morte associaram-se ou a complicações inerentes a internamentos, sobretudo aos de maior duração, ou ao quadro inflamatório que surge nesta doença e que pode e tornar mais provável e/ou mais grave outro tipo de infeções, como pneumonia a SARS-CoV2 ou a outro microrganismo, sobretudo se for de origem nosocomial.

Neste estudo, alguns fatores associaram-se a pior prognóstico, nomeadamente idade mais avançada, diabetes *mellitus*, hidrocefalia, PCR e/ou cultura positiva e resistência antibiótica inicial. Contudo, outros fatores como a presença de infeção por VIH e presença de infeção por *M. tuberculosis* em localizações extracerebrais não demonstraram associar-se a pior prognóstico ao contrário do previamente descrito na literatura (El Sahly et al., 2007; Nguyen et al., 2019; Vinnard et al., 2016).

## Conclusão

Com este trabalho podemos concluir que indivíduos imigrantes de países com elevada incidência de tuberculose e doentes com antecedentes pessoais ou sob terapêuticas que condicionam algum grau de imunossupressão apresentam maior risco de desenvolver meningite tuberculosa.

O diagnóstico na maioria dos doentes foi realizado de forma atempada e os atrasos não se associaram com um aumento no número de sequelas neurológicas. Aquando do diagnóstico de meningite tuberculosa, 63% dos doentes apresentaram, simultaneamente, um diagnóstico de tuberculose disseminada, ressaltando, a importância de ser prática corrente a avaliação clínica e laboratorial de infeção noutras localizações.

As complicações mais frequentemente diagnosticadas envolveram o sistema nervoso central, sendo a mais frequente hidrocefalia e, entre outras, a presença de tuberculomas, vasculite, aracnoidite e AVC isquémicos.

A taxa de recuperação sem sequelas foi cerca de 32%, enquanto a percentagem de doentes que permaneceu com incapacidade ligeira, mas sem incapacidade para as atividades da vida diária, foi de 14%, não tendo existido doentes com sequelas neurológicas que condicionassem incapacidade para as atividades de vida diária.

A taxa de mortalidade da TBM foi cerca de 46%, o que foi bastante superior ao descrito na literatura. As causas de morte associaram-se mais frequentemente com complicações da meningite tuberculosa, tendo 50% dos doentes falecido por hidrocefalia e 30% por choque séptico e/ou multifatorial.

A presença de fatores como idade mais avançada, diabetes *mellitus*, hidrocefalia, PCR e/ou cultura positiva e resistência antibiótica inicial associaram-se a pior prognóstico, enquanto outros como a presença de infeção por VIH e presença de infeção por *M. tuberculosis* em localizações extracerebrais não se apresentaram de forma superior nos doentes que faleceram, ao contrário do que poderia ser expectável.

## Referências bibliográficas

- Abo, Y.-N., Curtis, N., Butters, C., Rozen, T. H., Marais, B. J., & Gwee, A. (2020). Successful Treatment of a Severe Vision-Threatening Paradoxical Tuberculous Reaction with Infliximab. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(4), e42–e45. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002578>
- Abulfathi, A. A., Declodet, E. H., Svensson, E. M., Diacon, A. H., Donald, P., & Reuter, H. (2019). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rifampicin in Human Tuberculosis. *Clinical Pharmacokinetics*, 58(9), 1103–1129. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00764-2>
- Banks, J. L., & Marotta, C. A. (2007). Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials. *Stroke*, 38(3), 1091–1096. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6>
- Berenguer, J., Moreno, S., Laguna, F., Vicente, T., Adrados, M., Ortega, A., González-LaHoz, J., & Bouza, E. (1992). Tuberculous Meningitis in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *New England Journal of Medicine*, 326(10), 668–672. <https://doi.org/10.1056/NEJM199203053261004>
- Bidstrup, C., Andersen, P. H., Skinhøj, P., & Andersen, Å. B. (2002). Tuberculous Meningitis in a Country with a Low Incidence of Tuberculosis: Still a Serious Disease and a Diagnostic Challenge. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 34(11), 811–814. <https://doi.org/10.1080/0036554021000026938>
- Britz, E., Perovic, O., von Mollendorf, C., von Gottberg, A., Iyaloo, S., Quan, V., Chetty, V., Sriruttan, C., Ismail, N. A., Nanoo, A., Musekiwa, A., Reddy, C., Viljoen, K., Cohen, C., & Govender, N. P. (2016). The Epidemiology of Meningitis among Adults in a South African Province with a High HIV Prevalence, 2009-2012. *PLOS ONE*, 11(9), e0163036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163036>
- Burrill, J., Williams, C. J., Bain, G., Conder, G., Hine, A. L., & Misra, R. R. (2007). Tuberculosis: A Radiologic Review. *RadioGraphics*, 27(5), 1255–1273. <https://doi.org/10.1148/rg.275065176>
- Canadian Tuberculosis Committee. (2007). Housing conditions that serve as risk factors for tuberculosis infection and, disease. *Canada Communicable Disease Report*, 33.
- Chakravorty, S., Simmons, A. M., Rowneki, M., Parmar, H., Cao, Y., Ryan, J., Banada, P. P., Deshpande, S., Shenai, S., Gall, A., Glass, J., Krieswirth, B., Schumacher, S. G.,

- Nabeta, P., Tukvadze, N., Rodrigues, C., Skrahina, A., Tagliani, E., Cirillo, D. M., ... Alland, D. (2017). The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of *Mycobacterium tuberculosis* and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. *MBio*, *8*(4). <https://doi.org/10.1128/mBio.00812-17>
- Charlie, L., Abay, S., Tesfaye, A., Mlera, R., Mwangi, S., & Goretti, M. (2021). Safety and efficacy of high-dose rifampicin in the management of tuberculosis meningitis: Systematic review and meta-analysis. In *International Journal of Mycobacteriology* (Vol. 10, Issue 3, pp. 312–319). Wolters Kluwer Medknow Publications. [https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy\\_135\\_21](https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_135_21)
- Chesdachai, S., Katz, B., & Sapkota, S. (2020). Diagnostic Challenges and Dilemmas in Tuberculous Meningitis. *The American Journal of the Medical Sciences*, *359*(6), 372–377. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.03.010>
- Chiang, S. S., Khan, F. A., Milstein, M. B., Tolman, A. W., Benedetti, A., Starke, J. R., & Becerra, M. C. (2014). Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, *14*(10), 947–957. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70852-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70852-7)
- Chin, J. H. (2014). Tuberculous meningitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *Neurology: Clinical Practice*, *4*(3), 199–205. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000023>
- Couceiro, L., Santana, P., & Nunes, C. (2011). Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: a spatial analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *15*(11), 1445–1455. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0302>
- Cresswell, F. v, Davis, A. G., Sharma, K., Basu Roy, R., Ganiem, A. R., Kagimu, E., Solomons, R., Wilkinson, R. J., Bahr, N. C., & Thuong, N. T. T. (2021). Recent Developments in Tuberculous Meningitis Pathogenesis and Diagnostics. *Wellcome Open Research*, *4*, 164. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15506.3>
- Cresswell, F. V., Meya, D. B., Kagimu, E., Grint, D., Te Brake, L., Kasibante, J., Martyn, E., Rutakingirwa, M., Quinn, C. M., Okirwoth, M., Tugume, L., Ssembambulidde, K., Musubire, A. K., Bangdiwala, A. S., Buzibye, A., Muzoora, C., Svensson, E. M., Aarnoutse, R., Boulware, D. R., & Elliott, A. M. (2021). High-Dose Oral and Intravenous Rifampicin for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Predominantly Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Ugandan Adults: A

- Phase II Open-Label Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 73(5), 876–884. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab162>
- Cresswell, F. v., te Brake, L., Atherton, R., Ruslami, R., Dooley, K. E., Aarnoutse, R., & van Crevel, R. (2019). Intensified antibiotic treatment of tuberculosis meningitis. In *Expert Review of Clinical Pharmacology* (Vol. 12, Issue 3, pp. 267–288). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1552831>
- Cresswell, F. V, Tugume, L., Bahr, N. C., Kwizera, R., Bangdiwala, A. S., Musubire, A. K., Rutakingirwa, M., Kagimu, E., Nuwagira, E., Mpoza, E., Rhein, J., Williams, D. A., Muzooru, C., Grint, D., Elliott, A. M., Meya, D. B., & Boulware, D. R. (2020). Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of HIV-associated tuberculous meningitis: a prospective validation study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(3), 308–317. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30550-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30550-X)
- Dastur, D. K., Manghani, D. K., & Udani, P. M. (1995). Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis. *Radiologic Clinics of North America*, 33(4), 733–752.
- Davis, A. G., Rohlwick, U. K., Proust, A., Figaji, A. A., & Wilkinson, R. J. (2019). The pathogenesis of tuberculous meningitis. *Journal of Leukocyte Biology*, 105(2), 267–280. <https://doi.org/10.1002/JLB.MR0318-102R>
- Deiss, R. G., Rodwell, T. C., & Garfein, R. S. (2009). Tuberculosis and Illicit Drug Use: Review and Update. *Clinical Infectious Diseases*, 48(1), 72–82. <https://doi.org/10.1086/594126>
- Dian, S., Hermawan, R., van Laarhoven, A., Immaculata, S., Achmad, T. H., Ruslami, R., Anwary, F., Soetikno, R. D., Ganiem, A. R., & van Crevel, R. (2020). Brain MRI findings in relation to clinical characteristics and outcome of tuberculous meningitis. *PLOS ONE*, 15(11), e0241974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241974>
- Dian, S., Yunivita, V., Ganiem, A. R., Pramaesya, T., Chaidir, L., Wahyudi, K., Achmad, T. H., Colbers, A., te Brake, L., van Crevel, R., Ruslami, R., & Aarnoutse, R. (2018). *Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Dose-Finding Study To Evaluate High-Dose Rifampin for Tuberculous Meningitis*. <https://doi.org/10.1128/AAC>

- Donald, P. (2010). The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis*, *90*(6), 375–392. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.07.003>
- Donald, P., Schaaf, H., & Schoeman, J. (2005). Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: the Rich focus revisited. *Journal of Infection*, *50*(3), 193–195. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.02.010>
- Ducomble, T., Tolksdorf, K., Karagiannis, I., Hauer, B., Brodhun, B., Haas, W., & Fiebig, L. (2013). The burden of extrapulmonary and meningitis tuberculosis: an investigation of national surveillance data, Germany, 2002 to 2009. *Euro Surveillance : Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, *18*(12).
- El Sahly, H. M., Teeter, L. D., Pan, X., Musser, J. M., & Graviss, E. A. (2007). Mortality associated with central nervous system tuberculosis. *Journal of Infection*, *55*(6), 502–509. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2007.08.008>
- Ellard, G. A., Humphries, M. J., & Allen, B. W. (1993). Cerebrospinal Fluid Drug Concentrations and the Treatment of Tuberculous Meningitis. *American Review of Respiratory Diseases*, *148*, 650–655.
- Ellis, J., Bangdiwala, A. S., Cresswell, F. v., Rhein, J., Nuwagira, E., Ssebambulidde, K., Tugume, L., Rajasingham, R., Bridge, S. C., Muzoora, C., Meya, D. B., & Boulware, D. R. (2019). The Changing Epidemiology of HIV-Associated Adult Meningitis, Uganda 2015-2017. In *Open Forum Infectious Diseases* (Vol. 6, Issue 10). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz419>
- Europeans AIDS Clinical Society. (2021). *Guidelines Version 11.0*.
- Farinha, N. J., Razali, K. A., Holzel, H., Morgan, G., & Novelli, V. M. (2000). Tuberculosis of the Central Nervous System in Children: a 20-Year Survey. *Journal of Infection*, *41*(1), 61–68. <https://doi.org/10.1053/jinf.2000.0692>
- García-Caballero, A., Navarro-San Francisco, C., Martínez-García, L., López-Martinez, M. J., Corral-Corral, I., Gómez-Mampaso, E., Cantón, R., & Tato-Diez, M. (2020). Forty years of Tuberculous meningitis: The new face of an old enemy. *International Journal of Infectious Diseases*, *99*, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.041>
- Garg, R. K., Rizvi, I., Malhotra, H. S., Uniyal, R., & Kumar, N. (2018). Management of complex tuberculosis cases: a focus on drug-resistant tuberculous meningitis. In

- Expert Review of Anti-Infective Therapy* (Vol. 16, Issue 11, pp. 813–831). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1540930>
- Ghosh, G. C., Sharma, B., & Gupta, B. B. (2016). CSF ADA Determination in Early Diagnosis of Tuberculous Meningitis in HIV-Infected Patients. *Scientifica*, 2016, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2016/5820823>
- González-García, A., Fortún, J., Elorza Navas, E., Martín-Dávila, P., Tato, M., Gómez-Mampaso, E., & Moreno, S. (2017). The changing epidemiology of tuberculosis in a Spanish tertiary hospital (1995-2013). *Medicine (United States)*, 96(26). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007219>
- Heemskerk, A. D., Bang, N. D., Mai, N. T. H., Chau, T. T. H., Phu, N. H., Loc, P. P., Chau, N. V. V., Hien, T. T., Dung, N. H., Lan, N. T. N., Lan, N. H., Lan, N. N., Phong, L. T., Vien, N. N., Hien, N. Q., Yen, N. T. B., Ha, D. T. M., Day, J. N., Caws, M., ... Farrar, J. J. (2016). Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis. *New England Journal of Medicine*, 374(2), 124–134. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1507062>
- Heemskerk, A. D., Nguyen, M. T. H., Dang, H. T. M., Vinh Nguyen, C. van, Nguyen, L. H., Do, T. D. A., Nguyen, T. T. T., Wolbers, M., Day, J., Le, T. T. P., Nguyen, B. D., Caws, M., & Thwaites, G. E. (2017). Clinical Outcomes of Patients with Drug-Resistant Tuberculous Meningitis Treated with an Intensified Antituberculosis Regimen. *Clinical Infectious Diseases*, 65(1), 20–28. <https://doi.org/10.1093/cid/cix230>
- Hilal, T., Hurley, P., & McCormick, M. (2014). Disseminated tuberculosis with tuberculous meningitis in an immunocompetent host. *Oxford Medical Case Reports*, 2014(7), 125–128. <https://doi.org/10.1093/omcr/omu049>
- Hrishi, A. P., & Sethuraman, M. (2019). Cerebrospinal Fluid (CSF) Analysis and Interpretation in Neurocritical Care for Acute Neurological Conditions. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 23(S2), 115–119. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23187>
- Huynh, J., Donovan, J., Phu, N. H., Nghia, H. D. T., Thuong, N. T. T., & Thwaites, G. E. (2022). Tuberculous meningitis: progress and remaining questions. In *The Lancet Neurology* (Vol. 21, Issue 5, pp. 450–464). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00435-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00435-X)

- Jain, S. K., Tobin, D. M., Tucker, E. W., Venketaraman, V., Ordonez, A. A., Jayashankar, L., Siddiqi, O. K., Hammoud, D. A., Prasadarao, N. v., Sandor, M., Hafner, R., & Fabry, Z. (2018). Tuberculous meningitis: a roadmap for advancing basic and translational research. *Nature Immunology*, *19*(6), 521–525. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0119-x>
- Jeon, C. Y., & Murray, M. B. (2008). Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. *PLoS Medicine*, *5*(7), e152. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050152>
- Jeren, T., & Beus, I. (1982). Characteristics of cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis. *Acta Cytologica*, *26*(5), 678–680.
- Jolobe, O. M. P. (2017). Disseminated tuberculosis. *QJM: An International Journal of Medicine*, *110*(5), 331–331. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx027>
- Jullien, S., Ryan, H., Modi, M., & Bhatia, R. (2016). Six months therapy for tuberculous meningitis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2016, Issue 9). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012091.pub2>
- Kalita, J., Misra, U. K., & Ranjan, P. (2007). Predictors of long-term neurological sequelae of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *European Journal of Neurology*, *14*(1), 33–37. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01534.x>
- Karstaedt, A. (1998). Tuberculous meningitis in South African urban adults. *QJM*, *91*(11), 743–747. <https://doi.org/10.1093/qjmed/91.11.743>
- Keane, J., Gershon, S., Wise, R. P., Mirabile-Levens, E., Kasznica, J., Schwieterman, W. D., Siegel, J. N., & Braun, M. M. (2001). Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Neutralizing Agent. *New England Journal of Medicine*, *345*(15), 1098–1104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011110>
- Keddie, S., Bharambe, V., Jayakumar, A., Shah, A., Sanchez, V., Adams, A., & Gnanapavan, S. (2018). Clinical perspectives into the use of thalidomide for central nervous system tuberculosis. *European Journal of Neurology*, *25*(11), 1345–1351. <https://doi.org/10.1111/ene.13732>
- Kohli, M., Schiller, I., Dendukuri, N., Yao, M., Dheda, K., Denkinger, C. M., Schumacher, S. G., & Steingart, K. R. (2021). Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane*

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012768.pub3>

Lammie, G. A., Hewlett, R. H., Schoeman, J. F., & Donald, P. R. (2009). Tuberculous cerebrovascular disease: A review. *Journal of Infection, 59(3)*, 156–166.

<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.07.012>

Lawn, S. D., & Nicol, M. P. (2011). Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future Microbiology, 6(9)*, 1067–1082.

<https://doi.org/10.2217/fmb.11.84>

Leonard, J. M. (2017). Central Nervous System Tuberculosis. *Microbiology Spectrum, 5(2)*. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0044-2017>

Lönnroth, K., Williams, B. G., Stadlin, S., Jaramillo, E., & Dye, C. (2008). Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health, 8(1)*, 289.

<https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-289>

Magee, M. J., Foote, M., Ray, S. M., Gandhi, N. R., & Kempker, R. R. (2016). Diabetes mellitus and extrapulmonary tuberculosis: site distribution and risk of mortality.

*Epidemiology and Infection, 144(10)*, 2209–2216.

<https://doi.org/10.1017/S0950268816000364>

Mai, N., Dobbs, N., Phu, N. H., Colas, R. A., Thao, L. T., Thuong, N. T., Nghia, H. D., Hanh, N. H., Hang, N. T., Heemskerk, A. D., Day, J. N., Ly, L., Thu, D. DA, Merson, L., Kestelyn, E., Wolbers, M., Geskus, R., Summers, D., Chau, N. V., ... Thwaites, G. E. (2018). A randomised double blind placebo controlled phase 2 trial of adjunctive aspirin for tuberculous meningitis in HIV-uninfected adults. *ELife, 7*.

<https://doi.org/10.7554/eLife.33478>

Mai, N. T. H., & Thwaites, G. E. (2017). Recent advances in the diagnosis and management of tuberculous meningitis. *Current Opinion in Infectious Diseases, 30(1)*, 123–128.

<https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000331>

Marais, S., Meintjes, G., Pepper, D. J., Dodd, L. E., Schutz, C., Ismail, Z., Wilkinson, K. A., & Wilkinson, R. J. (2013). Frequency, Severity, and Prediction of Tuberculous Meningitis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome.

*Clinical Infectious Diseases, 56(3)*, 450–460. <https://doi.org/10.1093/cid/cis899>

- Marais, S., Pepper, D. J., Schutz, C., Wilkinson, R. J., & Meintjes, G. (2011). Presentation and Outcome of Tuberculous Meningitis in a High HIV Prevalence Setting. *PLoS ONE*, *6*(5), e20077. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020077>
- Marais, S., Thwaites, G., Schoeman, J. F., Török, M. E., Misra, U. K., Prasad, K., Donald, P. R., Wilkinson, R. J., & Marais, B. J. (2010). Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *The Lancet Infectious Diseases*, *10*(11), 803–812. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70138-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70138-9)
- Marx, G. E., & Chan, E. D. (2011). Tuberculous Meningitis: Diagnosis and Treatment Overview. *Tuberculosis Research and Treatment*, *2011*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/798764>
- Medical Research Council, S. in T. T. C. (1948). STREPTOMYCIN TREATMENT OF TUBERCULOUS MENINGITIS. *The Lancet*, *251*(6503). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(48\)92003-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(48)92003-0)
- Miftode, E. G., Dorneanu, O. S., Leca, D. A., Juganariu, G., Teodor, A., Hurmuzache, M., Nastase, E. V., & Anton-Paduraru, D. T. (2015). Tuberculous Meningitis in Children and Adults: A 10-Year Retrospective Comparative Analysis. *PLOS ONE*, *10*(7), e0133477. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133477>
- Molton, J. S., Huggan, P. J., & Archuleta, S. (2015). Infliximab therapy in two cases of severe neurotuberculosis paradoxical reaction. *Medical Journal of Australia*, *202*(3), 156–157. <https://doi.org/10.5694/mja14.00716>
- Navarro-Flores, A., Fernandez-Chinguel, J. E., Pacheco-Barrios, N., Soriano-Moreno, D. R., & Pacheco-Barrios, K. (2022). Global morbidity and mortality of central nervous system tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. In *Journal of Neurology* (Vol. 269, Issue 7, pp. 3482–3494). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11052-8>
- Nguyen, D. T., Agarwal, S., & Graviss, E. A. (2019). Trends of tuberculosis meningitis and associated mortality in Texas, 2010-2017, a large population-based analysis. *PLOS ONE*, *14*(2), e0212729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212729>
- Nhu, N. T. Q., Heemskerk, D., Thu, D. D. A., Chau, T. T. H., Mai, N. T. H., Nghia, H. D. T., Loc, P. P., Ha, D. T. M., Merson, L., Thinh, T. T. van, Day, J., Chau, N. van V., Wolbers, M., Farrar, J., & Caws, M. (2014). Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for

- Diagnosis of Tuberculous Meningitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(1), 226–233. <https://doi.org/10.1128/JCM.01834-13>
- Ozates, M., Kemaloglu, S., Gurkan, F., Ozkan, U., Hosoglu, S., & Simsek, M. M. (2000). CT OF THE BRAIN IN TUBERCULOUS MENINGITIS. A review of 289 patients. *Acta Radiologica*, 41(1), 13–17. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0455.2000.041001013.x>
- Pai, M., Flores, L. L., Pai, N., Hubbard, A., Riley, L. W., & Colford, J. M. (2003). Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 3(10), 633–643. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00772-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00772-2)
- Pehlivanoglu, F., Kart Yasar, K., & Sengoz, G. (2012). Tuberculous Meningitis in Adults: A Review of 160 Cases. *The Scientific World Journal*, 2012, 1–6. <https://doi.org/10.1100/2012/169028>
- Phypers, M., Harris, T., & Power, C. (2006). CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 10(1), 99–103.
- Prasad, K., Singh, M. B., & Ryan, H. (2016). Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2016, Issue 4). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002244.pub4>
- Raut, T., Garg, R. K., Jain, A., Verma, R., Singh, M. K., Malhotra, H. S., Kohli, N., & Parihar, A. (2013). Hydrocephalus in tuberculous meningitis: Incidence, its predictive factors and impact on the prognosis. *Journal of Infection*, 66(4), 330–337. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.12.009>
- Richie, M., & Josephson, S. (2015). A Practical Approach to Meningitis and Encephalitis. *Seminars in Neurology*, 35(06), 611–620. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564686>
- Rizvi, I., Malhotra, H. S., Garg, R. K., Kumar, N., Uniyal, R., & Pandey, S. (2018). Fluoroquinolones in the management of tuberculous meningitis: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 77(4), 261–275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.06.009>

- Rock, R. B., Olin, M., Baker, C. A., Molitor, T. W., & Peterson, P. K. (2008). Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(2), 243–261. <https://doi.org/10.1128/CMR.00042-07>
- Rohlwink, U. K., Kilborn, T., Wieselthaler, N., Banderker, E., Zwane, E., & Figaji, A. A. (2016). Imaging Features of the Brain, Cerebral Vessels and Spine in Pediatric Tuberculous Meningitis With Associated Hydrocephalus. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 35(10), e301–e310. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001236>
- Ruslami, R., Ganiem, A. R., Dian, S., Apriani, L., Achmad, T. H., van der Ven, A. J., Borm, G., Aarnoutse, R. E., & van Crevel, R. (2013). Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: An open-label, randomised controlled phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(1), 27–35. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70264-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70264-5)
- Schoeman, J. F., Springer, P., van Rensburg, A. J., Swanevelder, S., Hanekom, W. A., Haslett, P. A. J., & Kaplan, G. (2004). Adjunctive Thalidomide Therapy for Childhood Tuberculous Meningitis: Results of a Randomized Study. *Journal of Child Neurology*, 19(4), 250–257. <https://doi.org/10.1177/088307380401900402>
- Seddon, J. A., Tugume, L., Solomons, R., Prasad, K., Bahr, N. C., Aarnoutse, R. E., Anderson, S. T. B., Bang, N. D., Boulware, D. R., Boyles, T., te Brake, L. H. M., Chandra, S., Chow, F. C., Cresswell, F. v., van Crevel, R., Davis, A. G., Dian, S., Donovan, J., Dooley, K. E., ... Wilkinson, R. J. (2019). The current global situation for tuberculous meningitis: Epidemiology, diagnostics, treatment and outcomes. In *Wellcome Open Research* (Vol. 4). F1000 Research Ltd. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15535.1>
- Seddon, J. A., Wilkinson, R., van Crevel, R., Figaji, A., Thwaites, G. E., Aarnoutse, R. E., Anderson, S. T. B., Bahr, N. C., Bang, N. D., Boulware, D. R., Boyles, T., te Brake, L. H. M., Chandra, S., Chow, F. C., Cresswell, F. V., Davis, A. G., Dian, S., Donovan, J., Dooley, K. E., ... Wilkinson, R. J. (2019). Knowledge gaps and research priorities in tuberculous meningitis. In *Wellcome Open Research* (Vol. 4). F1000 Research Ltd. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15573.1>
- Shelburne, S. A., & Hamill, R. J. (2003). The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Reviews*, 5(2), 67–79.

- Shibata, M., Shimokawa, Y., Sasahara, K., Yoda, N., Sasabe, H., Suzuki, M., & Umehara, K. (2017). Absorption, distribution and excretion of the anti-tuberculosis drug delamanid in rats: Extensive tissue distribution suggests potential therapeutic value for extrapulmonary tuberculosis. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, *38*(4), 301–312. <https://doi.org/10.1002/bdd.2064>
- Soria, J., Metcalf, T., Mori, N., Newby, R. E., Montano, S. M., Huaroto, L., Ticona, E., & Zunt, J. R. (2019). Mortality in hospitalized patients with tuberculous meningitis. *BMC Infectious Diseases*, *19*(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3633-4>
- Sotgiu, G., Centis, R., D'Ambrosio, L., Alffenaar, J.-W. C., Anger, H. A., Caminero, J. A., Castiglia, P., de Lorenzo, S., Ferrara, G., Koh, W.-J., Schechter, G. F., Shim, T. S., Singla, R., Skrahina, A., Spanevello, A., Udwadia, Z. F., Villar, M., Zampogna, E., Zellweger, J.-P., ... Migliori, G. B. (2012). Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, *40*(6), 1430–1442. <https://doi.org/10.1183/09031936.00022912>
- Stadelman, A. M., Ellis, J., Samuels, T. H. A., Mutengesa, E., Dobbin, J., Ssebambulidde, K., Rutakingirwa, M., Tugume, L., Boulware, D. R., Grint, D., & Cresswell, F. V. (2020). Treatment outcomes in adult tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa257>
- Sun, F., Ruan, Q., Wang, J., Chen, S., Jin, J., Shao, L., Zhang, Y., & Zhang, W. (2014). Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *58*(10), 6297–6301. <https://doi.org/10.1128/AAC.02784-14>
- Sütlaş, P. N., Ünal, A., Forta, H., Şenol, S., & Kırbaş, D. (2003). Tuberculous Meningitis in Adults: Review of 61 Cases. *Infection*, *31*(6), 387–391. <https://doi.org/10.1007/s15010-003-3179-1>
- Svensson, E. M., Dlan, S., te Brake, L., Ganiem, A. R., Yunivita, V., van Laarhoven, A., van Crevel, R., Ruslami, R., & Aarnoutse, R. E. (2020). Model-Based Meta-analysis of Rifampicin Exposure and Mortality in Indonesian Tuberculous Meningitis Trials. *Clinical Infectious Diseases*, *71*(8), 1817–1823. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1071>

- Takahashi, T., Tamura, M., & Takasu, T. (2012). The PCR-Based Diagnosis of Central Nervous System Tuberculosis: Up to Date. *Tuberculosis Research and Treatment*, 2012, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2012/831292>
- Thakur, K., Das, M., Dooley, K., & Gupta, A. (2018). The Global Neurological Burden of Tuberculosis. *Seminars in Neurology*, 38(02), 226–237. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1651500>
- Thao, L. T. P., Heemskerk, A. D., Geskus, R. B., Mai, N. T. H., Ha, D. T. M., Chau, T. T. H., Phu, N. H., Chau, N. V. V., Caws, M., Lan, N. H., Thu, D. D. A., Thuong, N. T. T., Day, J., Farrar, J. J., Torok, M. E., Bang, N. D., Thwaites, G. E., & Wolbers, M. (2018). Prognostic Models for 9-Month Mortality in Tuberculous Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, 66(4), 523–532. <https://doi.org/10.1093/cid/cix849>
- Thwaites, G., Bang, N. D., Dung, N. H., Quy, H. T., Oanh, D. T. T., Thoa, N. T. C., Hien, N. Q., Thuc, N. T., Hai, N. N., Lan, N. T. N., Lan, N. N., Duc, N. H., Tuan, V. N., Hiep, C. H., Chau, T. T. H., Mai, P. P., Dung, N. T., Stepniewska, K., White, N. J., ... Farrar, J. J. (2004). Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults. *New England Journal of Medicine*, 351(17), 1741–1751. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040573>
- Thwaites, G., Chau, T. T. H., Caws, M., Phu, N. H., Chuong, L. V., Sinh, D. X., Drobniewski, F., White, N. J., Parry, C. M., & Farrar, J. J. (2002). Isoniazid resistance, mycobacterial genotype and outcome in Vietnamese adults with tuberculous meningitis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 6(10), 865–871.
- Thwaites, G. E., Bhavnani, S. M., Chau, T. T. H., Hammel, J. P., Török, M. E., Van Wart, S. A., Mai, P. P., Reynolds, D. K., Caws, M., Dung, N. T., Hien, T. T., Kulawy, R., Farrar, J., & Ambrose, P. G. (2011). Randomized Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Fluoroquinolones for Tuberculous Meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(7), 3244–3253. <https://doi.org/10.1128/AAC.00064-11>
- Thwaites, G. E., Duc Bang, N., Huy Dung, N., Thi Quy, H., Thi Tuong Oanh, D., Thi Cam Thoa, N., Quang Hien, N., Tri Thuc, N., Ngoc Hai, N., Thi Ngoc Lan, N., Ngoc Lan, N., Hong Duc, N., Ngoc Tuan, V., Huu Hiep, C., Thi Hong Chau, T., Phuong Mai, P., Thi Dung, N., Stepniewska, K., Simmons, C. P., ... Farrar, J. J.

- (2005). The Influence of HIV Infection on Clinical Presentation, Response to Treatment, and Outcome in Adults with Tuberculous Meningitis. *The Journal of Infectious Diseases*, 192(12), 2134–2141. <https://doi.org/10.1086/498220>
- Thwaites, G. E., Lan, N. T. N., Dung, N. H., Quy, H. T., Oanh, D. T. T., Thoa, N. T. C., Hien, N. Q., Thuc, N. T., Hai, N. N., Bang, N. D., Lan, N. N., Duc, N. H., Tuan, V. N., Hiep, C. H., Chau, T. T. H., Mai, P. P., Dung, N. T., Stepniewska, K., White, N. J., ... Farrar, J. J. (2005). Effect of Antituberculosis Drug Resistance on Response to Treatment and Outcome in Adults with Tuberculous Meningitis. *The Journal of Infectious Diseases*, 192(1), 79–88. <https://doi.org/10.1086/430616>
- Thwaites, G., Fisher, M., Hemingway, C., Scott, G., Solomon, T., & Innes, J. (2009). British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection*, 59(3), 167–187. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.06.011>
- Torok, M. E., Chau, T. T. H., Mai, P. P., Phong, N. D., Dung, N. T., Chuong, L. Van, Lee, S. J., Caws, M., de Jong, M. D., Hien, T. T., & Farrar, J. J. (2008). Clinical and Microbiological Features of HIV-Associated Tuberculous Meningitis in Vietnamese Adults. *PLoS ONE*, 3(3), e1772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001772>
- Torok, M. E., Yen, N. T. B., Chau, T. T. H., Mai, N. T. H., Phu, N. H., Mai, P. P., Dung, N. T., Chau, N. V. v., Bang, N. D., Tien, N. A., Minh, N. H., Hien, N. Q., Thai, P. V. K., Dong, D. T., Anh, D. T. T., Thoa, N. T. C., Hai, N. N., Lan, N. N., Lan, N. T. N., ... Farrar, J. J. (2011). Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Associated Tuberculous Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, 52(11), 1374–1383. <https://doi.org/10.1093/cid/cir230>
- Tuon, F. F., Higashino, H. R., Lopes, M. I. B. F., Litvoc, M. N., Atomiya, A. N., Antonangelo, L., & Leite, O. M. (2010). Adenosine deaminase and tuberculous meningitis—A systematic review with meta-analysis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 42(3), 198–207. <https://doi.org/10.3109/00365540903428158>
- Upton, C. M., Steele, C. I., Maartens, G., Diacon, A. H., Wiesner, L., & Dooley, K. E. (2022). Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid (CSF) in patients with pulmonary tuberculosis (TB). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(6), 1720–1724. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac067>

- van Toorn, R., Solomons, R. S., Seddon, J. A., & Schoeman, J. F. (2021). Thalidomide Use for Complicated Central Nervous System Tuberculosis in Children: Insights From an Observational Cohort. *Clinical Infectious Diseases*, 72(5), e136–e145. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1826>
- Vinnard, C., King, L., Munsiff, S., Crossa, A., Iwata, K., Pasipanodya, J., Proops, D., & Ahuja, S. (2016). Long-term Mortality of Patients With Tuberculous Meningitis in New York City: A Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, ciw763. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw763>
- Vinnard, C., & Macgregor, R. R. (2009). Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals. *Current HIV/AIDS Reports*, 6(3), 139–145. <https://doi.org/10.1007/s11904-009-0019-7>
- Wallgren, A. (1934). Some aspects of tuberculous meningitis and the possibility of its prevention. *The Journal of Pediatrics*, 5(3), 291–298. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(34\)80049-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(34)80049-2)
- Wen, L., Li, M., Xu, T., Yu, X., Wang, L., & Li, K. (2019). Clinical features, outcomes and prognostic factors of tuberculous meningitis in adults worldwide: systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, 266(12), 3009–3021. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09523-6>
- Wilkinson, R. J., Rohlwick, U., Misra, U. K., van Crevel, R., Mai, N. T. H., Dooley, K. E., Caws, M., Figaji, A., Savic, R., Solomons, R., Thwaites, G. E., Aarnoutse, R., van Laarhoven, A., Dian, S., Bahr, N. C., Boulware, D. R., Cronan, M. R., Tobin, D., Dunstan, S., ... Visser, D. H. (2017). Tuberculous meningitis. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 13, Issue 10, pp. 581–598). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.120>
- World Health Organization. (2010). *Treatment of tuberculosis: guidelines* (4th ed.).
- World Health Organization. (2013). *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MT*.
- World Health Organization. (2021a). *GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2021*. <http://apps.who.int/bookorders>.
- World Health Organization. (2021b). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update*.

- World Health Organization. (2021c). *WHO global lists of high burden countries for tuberculosis (TB), TB/HIV and multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021-2025 Background document*. <http://apps.who.int/bookorders>.
- World Health Organization. (2022a). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment*.
- World Health Organization. (2022b). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment 2022 update*.
- World Health Organization. (2022c). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents*.
- Xu, H.-B., Jiang, R.-H., Li, L., Sha, W., & Xiao, H.-P. (2010). Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, *14*(11), 1382–1387.
- Yang, Z., Kong, Y., Wilson, F., Foxman, B., Fowler, A. H., Marrs, C. F., Cave, M. D., & Bates, J. H. (2004). Identification of Risk Factors for Extrapulmonary Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, *38*(2), 199–205. <https://doi.org/10.1086/380644>
- Yu, J., Wang, Z.-J., Chen, L.-H., & Li, H.-H. (2016). Diagnostic accuracy of interferon-gamma release assays for tuberculous meningitis: a meta-analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *20*(4), 494–499. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0600>
- Zhang, M., Wang, M., & He, J. Q. (2022). Intensified Antituberculosis Therapy Regimen Containing Higher Dose Rifampin for Tuberculous Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.822201>
- Zhou, X.-X., Liu, Y.-L., Zhai, K., Shi, H.-Z., & Tong, Z.-H. (2015). Body Fluid Interferon- $\gamma$  Release Assay for Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, *5*(1), 15284. <https://doi.org/10.1038/srep15284>

## Anexos

### Anexo 1 - Escala de Rankin Modificada (Banks & Marotta, 2007).

0	Sem sintomas
1	Sintomas não incapacitantes: capaz de realizar todas as tarefas habituais.
2	Incapacidade ligeira: incapaz de realizar algumas tarefas que realizava anteriormente, mas autónomo nas atividades de vida diária
3	Incapacidade Moderada: sintomas que impedem a independência completa nas atividades de vida diária, mas capaz de caminhar sem ajuda.
4	Incapacidade moderadamente grave: incapaz de caminhar sem ajuda e de atender às atividades de vida diária sem assistência.
5	Incapacidade severa: totalmente dependente, necessitando de cuidados ao longo das 24h: doente no leito.
6	Morte

### Anexo 2 – Identificação dos fatores de risco entre os vários municípios do país com risco mais elevado de tuberculose (Couceiro et al., 2011).

	VIH	Habitação sobrepopulada	Habitação não <i>standard</i>	Desemprego	População presidiária	Imigrantes	Risco
Matosinhos	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	3
Porto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	4
Loures	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	4
Odivelas	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	4
Amadora	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	5
Oeiras	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	3
Lisboa	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	4
Almada	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	4